



**HAL**  
open science

# Dépistage des anévrismes cérébraux dans la polykystose rénale autosomique dominante ; évaluation des pratiques des néphrologues en France et de l'impact d'un dépistage ciblé

Adrien Flahaut

## ► To cite this version:

Adrien Flahaut. Dépistage des anévrismes cérébraux dans la polykystose rénale autosomique dominante ; évaluation des pratiques des néphrologues en France et de l'impact d'un dépistage ciblé. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01305409

**HAL Id: dumas-01305409**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01305409>**

Submitted on 21 Apr 2016

**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.

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 96

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Dépistage des anévrismes cérébraux dans la polykystose rénale  
autosomique dominante ; évaluation des pratiques des néphrologues  
en France et de l'impact d'un dépistage ciblé

Présentée et soutenue publiquement  
le 14 septembre 2015

Par

***Adrien FLAHAULT***

Né le 9 décembre 1986 à Clamart (92)

Dirigée par M. Le Professeur Dominique Joly, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Eric Simon Thervet, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Hélène François, PU-PH

M. Le Docteur François Nataf, PH

M. Le Docteur Denis Trystram, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>



## Remerciements

*Je remercie le Professeur Dominique Joly d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir apporté votre aide et votre soutien constant, votre expertise et vos conseils avisés, tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Je remercie le Professeur Eric Thervet de présider le jury de cette thèse. Merci de m'avoir accordé votre confiance en me proposant différents travaux de recherche opportunités. Merci également pour l'intérêt que vous avez accordé à ce travail.*

*Je remercie le Professeur Hélène François d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci pour ta gentillesse, et la formation que tu m'as apporté lors de mon premier stage de néphrologie.*

*Je remercie le Docteur François Nataf d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci de m'avoir apporté un éclairage différent sur ce travail.*

*Je remercie le Docteur Denis Trystram d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci pour votre disponibilité tout au long de la rédaction de cette thèse, et de votre aide concernant les techniques d'imagerie.*

*Je remercie les membres de la communauté néphrologique qui ont accepté de répondre à l'enquête dont les résultats sont présentés dans cette thèse.*

*Je remercie le service de néphrologie adulte de l'hôpital Necker : le Pr Legendre, le Pr Lesavre, le Pr Knebelmann, le Dr Hummel, le Dr Servais, le Dr Stehlé et le Dr El Karoui pour leur enseignement et la qualité de la formation néphrologique que j'ai pu recevoir. Merci au Dr Foucher de m'avoir aidé à la collection de données pour cette thèse, et pour la qualité de la base de données qu'elle m'a transmise. Merci pour ce semestre à la fois très agréable et formateur dans le service. Merci pour l'aide que vous m'avez apporté pour la réalisation de ce travail, qui sans vous n'aurait pu être possible.*

*Je remercie le service de néphrologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou : le Pr Jacquot, le Dr Karras, dont la gentillesse, le savoir médical et la volonté de transmission de ce savoir m'impressionneront toujours, le Dr Roueff, le Dr Languille, le Dr Lorthioir et le Dr Housset. Merci de m'avoir fait découvrir la néphrologie en DCEM3 et de m'avoir conforté dans ce choix lors de mon avant-dernier semestre d'internat.*

*Je remercie le service de néphrologie de l'hôpital Bicêtre : le Pr Durrbach, le Dr Beaudreuil et le Dr Nhang-Obada. Merci de m'avoir accueilli lors de mon premier semestre de néphrologie, et de m'avoir accordé votre confiance lors des gardes que j'ai effectuées dans le service depuis.*

*Je remercie le service de néphrologie de l'hôpital Foch : le Dr Delahousse, le Dr Hiesse, le Dr Katerinis, le Dr Tricot, le Dr Brodin-Sartorius, le Dr Pellé. Merci de me supporter en cette période de fin d'internat et de préparation de thèse.*

*Je remercie le laboratoire du Dr Catherine Llorens-Cortes au Collège de France, et toute l'équipe, en particulier le Dr Yannick Marc. Merci de m'avoir accueilli au sein du laboratoire pour mon master, de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche fondamentale et de m'accorder votre confiance pour la thèse de science que je me prépare à effectuer.*

*Je remercie le service de cardiologie de l'hôpital Foch ; en particulier le Dr Stéphanie Russel pour sa gentillesse, sa culture cardiologique et extra-cardiologique. J'espère avoir montré au Dr Haziza qu'un interne de néphrologie pouvait avoir sa place dans un service de cardiologie.*

*Je remercie les équipes des services de réanimation de l'hôpital Bicêtre et de l'hôpital Cochin, ainsi que l'équipe d'endocrinologie-métabolisme de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, de m'avoir accueilli comme interne ; merci de la formation que vous avez pu m'apporter.*

*Je remercie mes amis, Clément pour ces longues heures de travail autour de cafés, Romain, Jean, Souraya, Camille, Raphaël, Pierre, Nicolas, Hugo, Morgane, David, Jane et tous ceux que je n'ai pas cités.*

*Je remercie Marie-Philippine pour son soutien sans faille.*

*Je remercie mes parents pour leur soutien, leur aide et leurs précieux conseils aux décours des difficultés rencontrées. Merci à ma sœur Morgane et à mon frère Tanguy, à mes grands-parents.*

*A Emeline.*

## **Abréviations**

AIC : Anévrisme Intra-Crânien

AMPc : AMP cyclique

ARM : Angiographie par Résonance Magnétique

ATCD : Antécédent

HM : hémorragie méningée

HTA : Hypertension Artérielle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KDIGO : Kidney Disease. Improving Global Outcome

PC : Polycystine

PKD1 et PKD2 : Polycystic Kidney Disease 1 et 2 (gènes)

PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante

SSTR : Récepteur à la Somatostatine

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>3</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Polykystose rénale autosomique dominante</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1. Epidémiologie</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2. Génétique</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3. Mécanismes physiopathologiques menant à la formation des kystes</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4. Manifestations cliniques</b> .....	<b>11</b>
1.4.1. Atteinte rénale.....	11
1.4.2. Manifestations extrarénales de la PKRAD.....	13
<b>2. Anévrismes intracrâniens</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1. Epidémiologie</b> .....	<b>15</b>
2.1.1. Prévalence.....	15
2.1.2. Facteurs de risque .....	15
2.1.3. Histoire naturelle d'un anévrisme intracrânien .....	16
2.1.4. Incidence des ruptures d'anévrisme .....	20
2.1.5. Conséquences des ruptures d'anévrisme.....	20
<b>2.2. Dépistage des anévrismes intracrâniens</b> .....	<b>20</b>
2.2.1. Indications du dépistage.....	20
2.2.2. Techniques de dépistage .....	20
2.2.3. Techniques d'IRM .....	21
<b>2.3. Prise en charge d'un anévrisme intracrânien non rompu</b> .....	<b>22</b>
2.3.1. Réévaluation radiologique à distance.....	22
2.3.2. Traitement chirurgical.....	23
2.3.3. Traitement endovasculaire.....	23
<b>3. Problématique du dépistage des anévrismes intracrâniens chez les patients polykystiques</b> .....	<b>24</b>
<b>4. Objectifs de l'étude</b> .....	<b>26</b>
<b>5. Partie 1. Evaluation des pratiques de dépistage des anévrismes intracrâniens chez les patients polykystiques par les néphrologues francophones.</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1. Matériels et méthodes</b> .....	<b>27</b>
5.1.1. Sélection des participants .....	27
5.1.2. Formulaire électronique.....	27
5.1.3. Analyse statistique .....	28
<b>5.2. Résultats</b> .....	<b>28</b>
5.2.1. Résultats démographiques .....	28
5.2.2. Dépistage systématique de référence .....	29
5.2.3. Indications au dépistage .....	29
5.2.4. Information du patient et demande de dépistage .....	30
5.2.5. Technique d'IRM et surveillance de l'imagerie.....	30
5.2.6. Politique de dépistage.....	31
<b>5.3. Discussion</b> .....	<b>31</b>
5.3.1. Recommandations actuelles et position de l'étude vis à vis de celles-ci .....	31
5.3.2. Indications consensuelles .....	32

5.3.3. Dépistage systématique .....	32
5.3.4. Transplantation rénale.....	33
5.3.5. Autres indications.....	34
5.3.6. Facteurs influençant la décision du dépistage .....	34
5.3.7. Limites .....	35
<b>6. Partie 2. Risque anévrismal chez les patients polykystiques suivis en consultation à l'hôpital Necker.....</b>	<b>44</b>
<b>6.1. Matériel et méthodes.....</b>	<b>44</b>
6.1.1. Sélection des participants .....	44
6.1.2. Obtention des dernières nouvelles .....	44
6.1.3. Dépistage des anévrismes.....	45
6.1.4. Durée du suivi .....	45
6.1.5. Analyse statistique .....	45
<b>6.2. Résultats .....</b>	<b>46</b>
6.2.1. Population de l'étude et motifs de non inclusion.....	46
6.2.2. Caractéristiques démographiques de la population à l'étude.....	46
6.2.3. Durée de suivi.....	46
6.2.4. Réalisation de l'ARM de dépistage .....	47
6.2.5. Indications des ARM.....	47
6.2.6. Prise en charge des anévrismes détectés.....	47
6.2.7. Rupture d'anévrisme au cours du suivi .....	47
6.2.8. Facteurs de risque d'anévrisme à l'IRM.....	48
6.2.9. Décès .....	48
<b>6.3. Discussion .....</b>	<b>48</b>
6.3.1. Fréquence des IRM anormales.....	48
6.3.2. Facteurs de risque d'anévrisme.....	49
6.3.3. Evènements neurologiques au cours du suivi.....	49
6.3.4. Limites de l'étude.....	50
<b>Conclusion.....</b>	<b>62</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>64</b>
<b>Annexe : Formulaire électronique.....</b>	<b>72</b>

## Table des figures

Figure 1. Clipping d'un anévrisme cérébral après crâniotomie.....	23
Figure 2. Coiling d'un anévrisme .....	24
Figure 3. Coiling d'un anévrisme sous couvert d'un stent .....	24
Figure 4. Nombre de patients polykystiques suivis en consultation.....	37
Figure 5. Dépistage systématique. ....	39
Figure 6. Indications consensuelles au dépistage. ....	41
Figure 7. Dépistage systématique en fonction du nombre de patients PKRAD .....	43
Figure 8. Diagramme de flux de la population à l'étude. ....	52
Figure 9. Résultats du dépistage par ARM cérébrale de la population à l'étude.....	55
Figure 10. Résultats du dépistage selon l'antécédent familial. ....	56
Tableau 1. Facteurs de risque de rupture des anévrismes intracrâniens .....	18
Tableau 2. Taux de rupture à 5 ans .....	19
Tableau 3. Répartition géographique des néphrologues .....	36
Tableau 4. Mode d'exercice des participants.....	37
Tableau 5. Année d'obtention du doctorat en médecine.....	37
Tableau 6. Indications au dépistage des anévrismes cérébraux.....	40
Tableau 7. Facteurs individuels pouvant influencer la prescription.....	43
Tableau 8. Caractéristiques des patients à l'étude .....	52
Tableau 9. Indications des ARM cérébrales de dépistage réalisées.....	53
Tableau 10. Description des anévrismes dépistés et traités .....	57
Tableau 11. Description des ruptures d'anévrisme au cours du suivi.....	59
Tableau 12. Moyennes des paramètres mesurés .....	61

## **Introduction**

Les anévrismes cérébraux sont des manifestations extra-rénales fréquentes dans la polykystose rénale autosomique dominante, dont la complication principale, la rupture anévrismale, présente une grande sévérité. Les anévrismes peuvent être dépistés à partir d'angio-IRM cérébrales et faire l'objet d'un traitement préventif. Les suggestions d'experts actuelles sont en faveur d'un dépistage ciblé dans cette population, à savoir en cas d'antécédent familial de rupture d'anévrisme. Il n'existe pas d'étude à l'heure actuelle qui a évalué cette pratique de dépistage, et les pratiques des néphrologues par rapport à ces recommandations ne sont pas connues.

## **1. Polykystose rénale autosomique dominante**

### ***1.1. Epidémiologie***

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la pathologie rénale héréditaire la plus fréquente. Sa prévalence dans le monde est estimée entre 1/400 et 1/1000<sup>1-3</sup>. Il s'agit par ailleurs de la quatrième cause d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) motivant l'initiation de l'épuration extra-rénale<sup>4</sup>.

### ***1.2. Génétique***

Il s'agit d'une maladie hétérogène génétiquement, pour laquelle deux gènes causaux ont été identifiés : PKD1 (85% des cas, affectant la région chromosomique 16p13.3), et PKD2 (15% des cas, région chromosomique 4q23)<sup>5,6</sup>. Il existe une variabilité phénotypique intra et interfamiliale importante ; une étude publiée en 1999 a retrouvé que l'âge moyen de mise en dialyse était de 54,3 ans pour les patients avec une mutation PKD1, et de 74 ans pour les patients PKD2<sup>7</sup>. De plus, certains auteurs suggèrent que la localisation de la mutation joue un rôle important dans l'expression clinique de la maladie<sup>8</sup> ; en effet, les patients porteurs d'une mutation de la région 5' de PKD1 ont, dans cette étude, une maladie rénale plus sévère par rapport à ceux porteurs de la mutation en région 3' de PKD1 (18,9% des patients ayant une fonction rénale normale à 60 ans en cas de mutation en 5' par rapport à 39,7% en cas de mutation en 3'). La survie rénale apparaissait toujours meilleure chez les patients porteurs

d'une mutation PKD2 (âge médian de survenue de l'insuffisance rénale terminale : 58 ans pour les porteurs d'une mutation PKD1, 79 ans pour ceux porteurs d'une mutation PKD2), mais c'était cette fois le type de mutation de PKD1 qui influençait la survie rénale, et non sa position ; l'âge médian de survenue de l'IRCT était en effet de 55 ans pour les patients PKD1 porteurs d'une mutation tronquante, et de 67 ans pour ceux porteurs d'une mutation non tronquante. Les différences d'âge de survenue de l'IRCT entre les études précédemment citées peuvent s'expliquer par 3 raisons possiblement associées<sup>9</sup> : la possible existence de facteurs protecteurs génétiques et/ou environnementaux dans la cohorte Genkyst qui est relativement homogène, de vraisemblables améliorations dans les stratégies néphroprotectrices dans les 13 ans qui ont séparés ces deux études, et enfin une hétérogénéité phénotypique entre les deux études.

### ***1.3. Mécanismes physiopathologiques menant à la formation des kystes***

Les protéines formés par l'expression des gènes PKD1 et PKD2 sont les protéines polycystine-1 et polycystine-2, des protéines membranaires de 460kDa et 110kDa respectivement, qui sont localisées dans le cil primaire<sup>10-12</sup>. La polycystine-2 est un canal TRP (transient receptor potential), transporteur de cations non sélectif, capable de transporter des ions calcium. La polycystine-1 interagit avec le récepteur à l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3R), et interagit et module la fonction de la polycystine-2. Le complexe de la polycystine joue ainsi un rôle dans l'influx d'une transitoire calcique intracellulaire<sup>13,14</sup>. La polycystine-1 semble jouer un rôle déterminant dans la formation des kystes<sup>15</sup>, ce qui pourrait expliquer le phénotype rénal plus sévère chez les patients porteurs d'une mutation PKD1.

Dans les modèles animaux de polykystose rénale, on note une augmentation des taux d'AMP cyclique (AMPc) dans les reins<sup>16</sup>, mais aussi les cholangiocytes<sup>17</sup>, les cellules musculaires lisses<sup>18</sup> et les plexus choroïdes<sup>19</sup>. Les taux d'AMPc sont dépendants de l'activité des adénylates cyclases (AC) membranaires, dont l'activité est régulée par les récepteurs membranaires couplés aux protéines G et leurs ligands, des AC solubles et des phosphodiesterases<sup>14</sup>. Les taux intracellulaires de calcium régulent les concentrations intracellulaires d'AMPc dans les cellules principales des canaux collecteurs<sup>20</sup> ainsi que dans les cellules musculaires lisses vasculaires<sup>18</sup>. L'AMPc joue un rôle direct sur le développement et la croissance des kystes rénaux ; en effet, en présence d'analogues de l'AMPc, on observe

*in vitro* une stimulation de la prolifération des cellules épithéliales tubulaires<sup>21</sup> ainsi qu'une augmentation de la sécrétion nette de fluide par le tissu rénal<sup>22</sup>.

Il existe plusieurs types de récepteurs couplés à la protéine G : le récepteur couplé à la protéine *Gas* (*GasPCR*) a un effet stimulateur de l'adénylate cyclase, et induit ainsi une augmentation de l'AMPc intracellulaire ; à l'inverse, le récepteur couplé à la protéine *Gi* (*GiPCR*) a un effet inhibiteur de l'adénylate cyclase, et induit ainsi une diminution de l'AMPc intracellulaire.

La vasopressine est un ligand du récepteur V2 de la vasopressine, qui est un *GasPCR* ; de plus, les taux de vasopressine circulants sont augmentés dans la PKRAD. L'utilisation d'antagonistes du récepteur V2 de la vasopressine (tolvaptan) a été associée à une diminution de la taille des kystes dans des modèles animaux de polykystose rénale<sup>16,23</sup>, ainsi que chez l'homme<sup>24</sup>.

La somatostatine est un ligand des récepteurs SSTR 1 à 5 qui sont couplés à la protéine *Gi*, inhibitrice de l'AC. L'utilisation d'analogues de la somatostatine *in vitro* entraîne une diminution des taux intracellulaires d'AMPc, et *in vivo* sur les modèles animaux une réduction de la taille des kystes hépatiques et rénaux. Deux essais cliniques sont en cours chez l'homme<sup>14</sup>.

## **1.4. Manifestations cliniques**

### **1.4.1. Atteinte rénale**

La plupart des manifestations rénales de la PKRAD sont directement liées à la formation et la croissance des kystes rénaux. L'étude et le suivi par IRM de patients polykystiques a permis de mettre en évidence que l'expansion du volume rénal chez les patients polykystiques était continue, exponentielle et que cette expansion était associée à une dégradation de la fonction rénale<sup>25</sup>.

Dans la PKRAD, on note un trouble de concentration des urines qui survient dès les stades précoces, associés à l'augmentation de la vasopressine circulante et à une diminution de l'apéline circulante<sup>26</sup> ; dans les modèles animaux, on constate que ce trouble apparaît avant

l'apparition des kystes rénaux. L'augmentation des apports hydriques entraîne d'ailleurs un ralentissement de la croissance des kystes chez l'animal<sup>27,28</sup>.

L'hypertension artérielle (HTA) est une complication précoce et fréquente de la PKRAD. Sa prévalence est d'environ 50% des patients âgés de 20 à 34 ans porteurs d'une PKRAD et ayant une fonction rénale normale, et de presque 100% des patients parvenus au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique (IRCT)<sup>29</sup>. L'HTA est associée à la progression vers l'IRCT<sup>30</sup> et au décès par maladie cardio-vasculaire<sup>31</sup>. Le traitement symptomatique de la PKRAD comprend le contrôle de la pression artérielle, et l'antihypertenseur de choix en première intention est un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRAA), pour ses effets anti-protéinuriques et dans l'hypothèse que l'activation du SRAA pourrait favoriser la croissance des kystes dans la PKRAD. Des essais cliniques ont comparé l'utilisation combinée de deux bloqueurs du SRAA, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine II ; cette association ne diminue pas la vitesse de croissance des kystes et n'est pas associée à une évolution plus favorable sur le plan de la fonction rénale<sup>32</sup>. L'une d'elles suggère toutefois l'intérêt d'un contrôle « rigoureux » (objectif de pression artérielle entre 95/60mmHg et 110/75mmHg) de la pression artérielle pour ralentir la croissance des kystes, diminuer l'hypertrophie ventriculaire gauche et diminuer la protéinurie, en comparaison à un contrôle « standard » (objectif de pression artérielle entre 120/70mmHg et 130/80mmHg). Ce contrôle plus rigoureux ne permet toutefois pas de ralentir la progression de l'insuffisance rénale<sup>33</sup>.

La douleur rénale<sup>13</sup> est le symptôme le plus fréquemment rapporté par les patients. Cette douleur peut être aiguë, en rapport avec une hémorragie intra-kystique, une infection urinaire ou une lithiase rénale. Certains patients développent par ailleurs des douleurs chroniques des flancs dont le seul facteur étiologique identifié est la présence de kystes.

L'insuffisance rénale survient à un stade plus tardif de la maladie, alors que la présence de kystes rénaux est déjà bien visible sur les examens d'imageries. Elle apparaît généralement entre la quatrième et la sixième décennie. A ce stade, le déclin de débit de filtration glomérulaire (DFG) est d'environ 4,4 à 5,9 ml/min/an<sup>34</sup>. Les facteurs de risque pour la survenue plus précoce d'une insuffisance rénale chronique terminale sont la présence d'une mutation PKD1<sup>7</sup>, une mutation de PKD1 dans sa région 5' <sup>8</sup> ou plus vraisemblablement du

type de mutation tronquante ou non<sup>35</sup>, le sexe masculin, la survenue précoce de l'hypertension artérielle (avant l'âge de 35 ans) et un antécédent précoce d'hématurie macroscopique (avant l'âge de 30 ans)<sup>36</sup>. Les patients de race noire et ceux porteurs d'un trait drépanocytaire sont également plus à risque d'évoluer précocement vers l'IRC terminale<sup>37</sup>.

#### **1.4.2. Manifestations extrarénales de la PKRAD**

##### **i. Anévrismes intracrâniens**

La PKRAD est la plus fréquente des pathologies héréditaires associée à la présence d'anévrismes intracrâniens. La prévalence de ces anévrismes est estimée entre 9 et 12% chez les patients porteurs d'une PKRAD sur des séries de patients ayant bénéficié d'un dépistage systématique par angio-IRM cérébrale<sup>38,39</sup>. Chez les patients PKRAD, le principal facteur de risque d'être porteur d'un anévrisme intracrânien identifié est un antécédent familial d'anévrisme intracrânien, avec une prévalence voisine de 22% chez les patients ayant un antécédent familial d'anévrisme ou d'accident vasculaire hémorragique, versus 6 à 8% chez ceux n'en ayant aucun. Aucun autre facteur de risque d'anévrisme ou de rupture d'anévrisme n'a été clairement identifié dans cette population. Le risque d'être porteur d'un anévrisme intracrânien et de présenter une rupture d'anévrisme a été décrit comme plus élevé en cas de mutation en 5' qu'en cas de mutation en 3'<sup>40</sup>. Plus récemment, en 2013, l'étude de la cohorte Genkyst constituée de 741 patients PKRAD a retrouvé des résultats discordants<sup>35</sup>. Le risque de rupture d'anévrisme semble être identique chez les patients porteurs d'une PKRAD par rapport à la population générale, mais l'âge moyen de survenue d'une rupture anévrismale semble être de 10 ans plus précoce, vers 40 ans<sup>41</sup>. Sur le plan morphologique, le taux de rupture est corrélé à la taille de l'anévrisme et à sa localisation, avec un risque de rupture plus élevé dans le territoire postérieur. Des ruptures de petits anévrismes ont été décrites chez les patients PKRAD<sup>42</sup> ; il semblerait que les petites lésions ayant un rythme de croissance rapide soient à risque élevé de rupture<sup>43</sup>.

Les polycystines 1 et 2 (PC-1 et PC-2), encodées respectivement par les gènes PKD1 et PKD2, sont toutes deux exprimées dans les vaisseaux, en particulier dans les cellules musculaires lisses de la média, dans les myofibroblastes<sup>44</sup> et dans l'endothélium<sup>45</sup>. L'immunomarquage des anévrismes rompus de patients polykystiques montre l'expression de PC-1 et PC-2 dans des cellules fusiformes de la paroi anévrismale ainsi que dans la média des artères parentes<sup>44</sup>. L'immunomarquage de PC-1 et PC-2 montre également une majoration de l'expression de ces protéines dans les anévrismes rompus de patients non PKRAD. Par contre,

l'expression de polycystine est plus faible dans les artères normales. Ces données suggèrent un rôle pathogène direct des polycystines dans la formation des anévrismes de PKRAD.

## **ii. Autres manifestations cardio-vasculaires**

La prévalence des prolapsus mitraux est plus élevée dans la PKRAD, en particulier les prolapsus mitraux. Une étude d'échocardiographie chez 109 patients PKRAD<sup>46</sup> a mis en évidence une prévalence du prolapsus valvulaire mitral de 26% (versus 10% dans la population contrôle), avec une insuffisance mitrale significative dans 13% des cas (versus 3% dans la population contrôle). L'hypertrophie ventriculaire gauche était également plus fréquente : 19% des patients PKRAD versus 4% des sujets contrôle. Ces deux anomalies étaient significativement associées à une pression artérielle systolique élevée et à la sévérité de l'insuffisance rénale. Des cas d'insuffisance aortique en association avec une dilatation de l'aorte ascendante ont également été rapportés chez les patients polykystiques<sup>47</sup>. Enfin, l'incidence de dissections de l'aorte thoracique et de dissections des artères du cou est plus élevée chez les patients polykystiques.

## **iii. Polykystose hépatique**

La polykystose hépatique est la manifestation extra-rénale la plus fréquente de la polykystose rénale autosomique dominante. Les kystes hépatiques se forment secondairement à une prolifération et une dilatation excessive des canaux biliaires et des glandes péri-biliaires. Des récepteurs aux oestrogènes sont exprimés à la bordure épithéliale des kystes biliaires et les oestrogènes stimulent la prolifération des cellules des kystes hépatiques<sup>48</sup>. La polykystose hépatique est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, et le volume des kystes hépatiques est plus élevé chez la femme. La polykystose hépatique est plus sévère chez la femme multipare ou ayant utilisé une contraception orale ou un traitement hormonal substitutif à base d'oestrogènes, ce qui suggère un effet des oestrogènes sur la croissance des kystes hépatiques<sup>49</sup>. La polykystose hépatique est le plus souvent asymptomatique, mais l'augmentation considérable du volume du foie qu'elle occasionne parfois peut être accompagnée de douleurs abdominales, de troubles digestifs ou de dyspnée. Enfin, l'effet de masse peut entraîner une compression vasculaire (veine cave inférieure, veine porte), une obstruction des veines de drainage du foie (syndrome de Budd-Chiari) ou une obstruction des canaux biliaire avec survenue d'un ictère<sup>50</sup>. Rarement, la sévérité de la maladie hépatique nécessite une transplantation hépatique, ou une bi-transplantation hépatique et rénale.

## **2. Anévrismes intracrâniens**

### **2.1. Epidémiologie**

#### **2.1.1. Prévalence**

Les anévrismes sacculaires intracrâniens sont des lésions acquises fréquentes dans la population générale, avec une prévalence estimée à 3,2%<sup>51</sup> dans une méta-analyse sur 83 populations comprenant au total 94912 sujets, ayant mis en évidence 1450 anévrismes intracrâniens ; toutefois, cette méta-analyse comporte des populations hétérogènes, avec des critères d'inclusion variés et des méthodes diagnostiques différentes. Une étude conduite aux Pays Bas<sup>52</sup> sur 2000 sujets issus de la population générale, dont l'âge moyen était de 63,3 ans, a mis en évidence un taux de 1,8% d'anévrismes intracrâniens non rompus à l'angio-IRM 1,5 Tesla sans injection de produit de contraste. La prévalence des anévrismes n'augmentait pas avec l'âge dans cette étude. Les anévrismes intracrâniens sont responsables de 80 à 85% des hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques<sup>53</sup>. Ces anévrismes sont essentiellement retrouvés dans les bifurcations artérielles proximales du polygone de Willis, avec 85% des lésions dans le territoire antérieur<sup>54</sup>. Par ailleurs, des lésions multiples sont retrouvées chez environ 20% des patients porteurs d'anévrismes asymptomatiques<sup>55</sup>.

Dans des études de dépistage systématique des anévrismes intracrâniens dans des populations de patients PKRAD<sup>38,39</sup>, des résultats similaires étaient retrouvés, avec 80 à 90% des anévrismes localisés dans le territoire antérieur du polygone de Willis, et dont la taille était très généralement inférieure à 7 mm (plus de 90% des lésions). Une de ces études retrouvait 18% de localisations multiples.

#### **2.1.2. Facteurs de risque**

##### **i. Pathologies associées**

La prévalence des anévrismes intracrâniens est augmentée dans un certain nombre de pathologies. La PKRAD est la pathologie héréditaire la plus fréquente associée aux anévrismes intracrâniens. D'autres pathologies héréditaires<sup>56</sup>, plus rares, ont été associées à un risque augmenté d'anévrismes intracrâniens : la néoplasie endocrinienne multiple de type I, la télangiectasie hémorragique héréditaire, le syndrome d'Ehler-Danlos de type IV, le syndrome de Marfan, la neurofibromatose de type I. La prévalence d'anévrismes

intracrâniens semblait également accrue dans un certain nombre d'autres pathologies non héréditaires, telles que la maladie de Moya-Moya, la drépanocytose, le lupus érythémateux disséminé, la dysplasie fibromusculaire et la coarctation de l'aorte.

## **ii. Antécédents familiaux**

Dans la population générale, la prévalence des anévrismes intracrâniens augmente avec la présence d'antécédents familiaux d'hémorragie méningée ou d'anévrismes intracrâniens. Une étude portant sur des patients ayant présenté une hémorragie méningée<sup>57</sup> a montré que 9,4% des patients avaient un antécédent familial d'hémorragie méningée ou d'anévrisme intracrânien chez des apparentés au premier degré, et 14% chez des apparentés au second degré. Une étude de dépistage portant sur les parents de 193 patients ayant eu une hémorragie méningée<sup>58</sup> a mis en évidence un anévrisme intracrânien non rompu chez 4% des apparentés au premier degré. Dans une autre étude<sup>59</sup>, la prévalence ajustée à l'âge des anévrismes intracrâniens non rompus était de 9,2% chez les apparentés au premier degré de patients ayant eu une hémorragie méningée lorsqu'il existait au moins deux membres de la famille qui avaient présenté une hémorragie méningée. Aucune anomalie génétique n'a été formellement mise en évidence à ce jour pour expliquer cette agrégation familiale des cas d'anévrismes intracrâniens, mais une large méta-analyse a mis en évidence une association significative entre plusieurs polymorphismes génétiques et le risque d'être porteur d'une telle anomalie<sup>60</sup>.

## **iii. Facteurs de risque modifiables**

Le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'éthylisme chronique ont été associés à une augmentation du risque d'anévrisme intracrânien. Ces associations n'ont toutefois pas été mises en évidence chez les patients polykystiques<sup>39,61</sup>. La prise de médicaments contenant une forte dose d'oestrogènes et la prise de cocaïne ont été associées à un risque augmenté d'hémorragie méningée<sup>56</sup>.

### **2.1.3. Histoire naturelle d'un anévrisme intracrânien**

Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont évalué l'incidence et les facteurs de risque de rupture chez les patients porteurs d'anévrismes intracrâniens non rompus ; aucune d'entre elle n'a cependant été effectuée dans la population spécifique des patients polykystiques. Les résultats principaux de ces études sont résumés dans le *Tableau 1*. Les principaux facteurs de risque de rupture identifiés dans la population générale sont la taille de l'anévrisme, sa localisation, un âge jeune, la présence d'une hypertension artérielle ou d'un tabagisme actif.

Une grande étude prospective a étudié spécifiquement les taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus en fonction de leur taille au diagnostic et de leur localisation (*Tableau 2*). Celle-ci a mis en évidence que le risque de rupture augmentait de façon très importante avec la taille de l'anévrisme, et que la localisation de l'anévrisme était également un facteur prédictif majeur. Le risque était le plus faible pour les anévrismes de l'artère carotide intra-caverneuse (qui étaient aussi les moins nombreux), plus élevé pour les anévrismes des artères cérébrale antérieure, communicante antérieure, cérébrale moyenne et carotide interne (sauf intra-caverneuse), et davantage élevé encore pour les anévrismes de la circulation postérieure ou de l'artère communicante postérieure.

Auteurs	Site de l'étude	Type d'étude	Nombre de patients	Nombre d'anévrismes	Durée médiane de suivi (mois)	Facteurs de risque de rupture
International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators <sup>43,62</sup>	Amérique du Nord et Europe	Rétrospective	1449 (non traités)	1937	99,7	Taille et localisation de l'anévrisme
International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators <sup>43,62</sup>	Amérique du Nord et Europe	Prospective	4060 dont 1692 non traités, 1917 opérés, 451 embolisés	Non traités : 2686 Traités : non évalué	Non traités : 49,2 Traités : non évalué	Non traités : Taille et localisation de l'anévrisme
Small Unruptured Aneurysm Verification Study <sup>63</sup>	Japon	Prospective	374	448	41	Age < 50 ans, diamètre anévrisimal ≥ 4 mm, HTA, anévrismes multiples
Juvela et coll. <sup>64,65</sup>	Finlande	Rétrospective et prospective	142	181	252	Tabagisme, âge jeune, localisation anévrismale dans l'artère communicante antérieure
Unruptured Cerebral Aneurysm Study <sup>66</sup>	Japon	Prospective	5720	2392 opérés, 4305 non traités	11660 anévrisme-année	Non traités : localisation et taille de l'anévrisme, « daughter-sac »
Lee et coll. <sup>67</sup>	Corée du Sud	Prospective	7404 dont 5963 non traités, 1441 traités	NA	Non traités : 39,6	Non traités : âge élevé

Tableau 1 (adapté à partir de Brown et coll, 2014<sup>56</sup>). Facteurs de risque de rupture des anévrismes intracrâniens non rompus : études à large échelle prospectives ou rétrospectives.

Taille	< 7 mm		7-12 mm	13-24 mm	≥ 25 mm
	Sans ATCD d'HM	Avec ATCD d'HM			
Site anévrismal					
Artère carotide intra-caverneuse (n=120)	0 %	0 %	0 %	3 %	6,4 %
Artère cérébrale antérieure, artère communicante antérieure, artère cérébrale moyenne, artère carotide interne (sauf intra-caverneuse) (n =1037)	0 %	1,5 %	2,6 %	14,5 %	40 %
Circulation postérieure ou artère communicante postérieure (n=445)	2,5 %	3,4 %	14,5 %	18,4 %	50 %

Tableau 2 (adapté à partir de Wiebers et coll, 2003<sup>43</sup>). Taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus selon la taille et localisation de l'anévrisme. Etude prospective portant sur 1692 patients avec 2686 anévrismes non traités, suivi moyen de 14,1 années. ATCD : antécédent ; HM : hémorragie méningée.

#### **2.1.4. Incidence des ruptures d'anévrisme**

Dans la population générale, l'incidence annuelle d'hémorragie méningée par rupture d'anévrisme est estimée à 1 pour 10 000 personne-année<sup>68</sup>. Une étude rétrospective menée sur la cohorte de patients PKRAD de Rochester, Minnesota, a retrouvé un taux d'incidence annuel de rupture d'anévrisme autour de 1 pour 2000 personne-année, cinq fois plus élevé que dans la population générale<sup>42</sup>. Le sur-risque de rupture d'anévrisme est proche du sur-risque de présenter un anévrisme intracrânien non rompu dans cette population.

Cela suggère qu'en présence d'un anévrisme intracrânien non rompu, le risque de rupture est proche que le patient soit porteur d'une PKRAD ou non<sup>69</sup>.

#### **2.1.5. Conséquences des ruptures d'anévrisme**

Chez les patients PKRAD comme dans la population générale, l'hémorragie méningée par rupture d'anévrisme est grevée d'une forte morbi-mortalité. Dans la population générale, l'analyse de données hospitalières a permis d'estimer, à partir de 31 500 hospitalisations pour rupture d'anévrisme, un taux de mortalité par hémorragie méningée aux Etats-Unis entre 2004 et 2008 de 20%. Ce taux est en diminution depuis 30 ans où celui-ci était estimé à 30%<sup>70</sup>.

Dans la PKRAD, une analyse rétrospective de 71 cas de rupture d'anévrisme réalisée en 1994 en France a montré une mortalité de 10% et un taux de handicap sévère de 38%<sup>41</sup>.

### **2.2. Dépistage des anévrismes intracrâniens**

#### **2.2.1. Indications du dépistage**

En l'absence de polykystose rénale autosomique dominante, les recommandations actuelles pour le dépistage des anévrismes intracrâniens non rompus est de proposer ce dépistage en cas d'hémorragie méningée ou d'anévrisme intracrânien chez au moins deux apparentés au premier degré<sup>71</sup>. Dans cette population, le taux d'anévrisme est estimé autour de 9%<sup>59</sup>. Les indications au dépistage des anévrismes intracrâniens chez les patients polykystiques seront discutées plus loin.

#### **2.2.2. Techniques de dépistage**

Plusieurs techniques d'imagerie existent pour dépister les anévrismes intracrâniens. La technique diagnostique de référence est l'artériographie cérébrale, qui est invasive et nécessite

l'injection d'un produit de contraste iodé. Cette technique reste utilisée à visée thérapeutique, ou pour mieux caractériser un anévrisme dépisté de façon non invasive. Le développement des techniques d'imagerie par angioscanner cérébral<sup>72</sup> permet actuellement de dépister des lésions de diamètre inférieur à 4 mm avec une forte sensibilité.

L'angioscanner cérébral, comme l'artériographie, sont toutefois des techniques qui nécessitent l'injection d'un produit de contraste iodé, contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère et que l'on évite habituellement en cas de maladie rénale chronique.

### **2.2.3. Techniques d'IRM**

#### **i. Produits de contraste à base de Gadolinium**

Les produits de contraste utilisés en IRM, dérivés du Gadolinium, ont été associés à la survenue de fibrose systémique néphrogénique<sup>73,74</sup>. Cette maladie cutanée rare survenant chez l'insuffisant rénal peut se compliquer d'une atteinte systémique. La grande majorité des cas rapporté concernait le Gadodiamide, qui présente une constante de dissociation plus faible que les autres chélates de Gadolinium. Une étude française prospective menée entre 2009 et 2011, portant sur 571 patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ayant bénéficié d'une IRM. Parmi eux, 268 ont reçu une injection de produit de contraste à base de Gadolinium, dont 88% de l'acide gadotérique. Aucun cas de fibrose systémique néphrogénique n'a été rapporté<sup>75</sup>. Toutefois, le principe de précaution et la sévérité potentielle de la fibrose systémique néphrogénique fait que de nombreux services de radiologie refusent l'administration de Gadolinium en cas d'insuffisance rénale, et que ne nombreux praticiens sont réticents à prescrire de tels examens.

#### **ii. Modalités de réalisation de l'IRM**

L'angio-IRM cérébrale présente une excellente sensibilité pour la détection de petits anévrismes cérébraux (< 4 mm). Deux techniques existent pour l'angio-IRM :

- l'angiographie par temps de vol 3D (Time Of Flight, TOF), qui optimise des séquences d'écho de gradient compensées en flux pour privilégier le signal vasculaire par rapport à celui des tissus environnants
- l'angiographie avec injection de produit de contraste à base de Gadolinium

Une étude comparant ces deux techniques entre elles et à une méthode de référence, l'angiographie cérébrale, a montré la supériorité de l'angiographie par temps de vol 3D – 3 Tesla par rapport à celle avec injection de produit de contraste en terme de qualité d'image et de sensibilité<sup>76</sup>. Cela permet de plus d'éviter l'administration de produit de contraste à des patients insuffisants rénaux.

Par ailleurs, l'utilisation d'une IRM 3 Tesla en l'angiographie par temps de vol 3D offre une meilleure qualité d'image et une meilleure visualisation des vaisseaux distaux que l'IRM 1.5 Tesla<sup>77</sup>.

### **2.3. Prise en charge d'un anévrisme intracrânien non rompu**

Aucun essai clinique prospectif randomisé n'a à ce jour évalué l'impact clinique du dépistage des anévrismes intracrâniens et de leur éventuelle prise en charge thérapeutique.

Lors de la découverte d'un anévrisme intracrânien non rompu sur une imagerie de dépistage, trois options sont possibles :

- une réévaluation radiologique à distance
- un traitement neurochirurgical
- un traitement endovasculaire

Ces options sont à discuter de façon multidisciplinaire et avec le patient, après exposition des risques et des bénéfices attendus.

#### **2.3.1. Réévaluation radiologique à distance**

Le rythme de surveillance des anévrismes intracrâniens connus n'est pas consensuel. Il est habituellement considéré que les anévrismes ayant une croissance rapide sont plus à risque de rupture que ceux qui ne sont pas ou peu évolutifs. Ainsi, en l'absence de décision de prise en charge thérapeutique, une imagerie de contrôle rapprochée (à 6 mois) sera habituellement proposée en cas de découverte d'un anévrisme intracrânien ; en l'absence de croissance de celui-ci, un espacement de la surveillance sera alors possible.

Les anévrismes de taille importante ou à croissance rapide, ou de localisation à risque de rupture, peuvent être éligibles à une prise en charge interventionnelle.

### 2.3.2. Traitement chirurgical

La prise en charge chirurgicale comprend une craniotomie et le plus souvent un clippage de l'anévrisme. Les données d'une cohorte prospective de 1917 patients ont montré une morbi-mortalité à 1 an après traitement chirurgical de 12,6% chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie méningée (décès: 2,7%, déficit moteur : 1,7%, déficit cognitif : 5,5% ; déficit moteur et cognitif : 2,8%) et de 10,1% en l'absence d'antécédent d'hémorragie méningée (décès: 0,6%, déficit moteur : 0,9%, déficit cognitif : 7,1% ; déficit moteur et cognitif : 1,5%). Les facteurs de risque de complication étaient un âge supérieur à 50 ans, un anévrisme de grande taille et une atteinte de la circulation postérieure. La récurrence de l'anévrisme est rare dans ce cas, sauf en cas d'anévrisme géant.

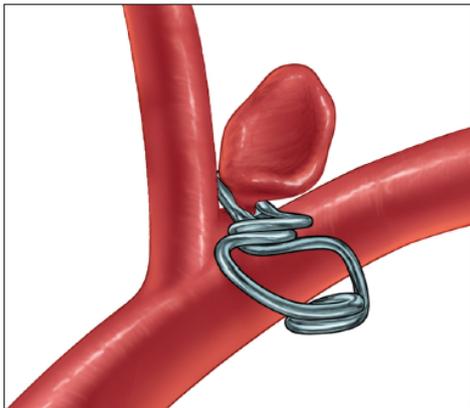


Figure 1. Clipping d'un anévrisme cérébral après crâniotomie. D'après Brown et al, 2014<sup>56</sup>.

### 2.3.3. Traitement endovasculaire

Le traitement endovasculaire correspond à l'embolisation par coil de l'anévrisme, parfois assisté par la mise en place d'un stent. L'amélioration technique continue ces dernières années des techniques de traitement endovasculaire a permis d'élargir progressivement les indications de traitement endovasculaire. Une comparaison rétrospective de patients admis pour prise en charge d'un anévrisme non rompu, traités par embolisation ou chirurgicalement, a mis en évidence un taux de sortie en établissement de long séjour plus faible chez les patients ayant reçu un traitement endovasculaire (4,9% chez les patients traités par voie endovasculaire, 14% chez les patients traités de façon chirurgicale), ainsi qu'un taux de mortalité plus faible (0,6% vs 1,2%)<sup>78</sup>. Aucun essai clinique ne compare cependant directement les traitements chirurgicaux et endovasculaires des anévrismes, et les comparaisons de ces procédures à partir d'études non randomisées sont nécessairement biaisées car les indications chirurgicales sont habituellement retenues pour des anévrismes plus volumineux, inaccessibles à l'embolisation. De plus, les indications d'embolisation sont

de plus en plus larges et les techniques de plus en plus élaborées, ce qui rend difficile l'interprétation de données anciennes.

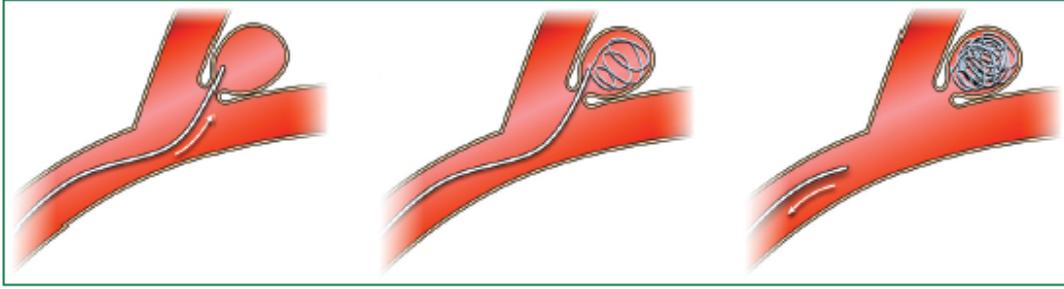


Figure 2. Coiling d'un anévrisme (technique de Guglielmi)<sup>79</sup>

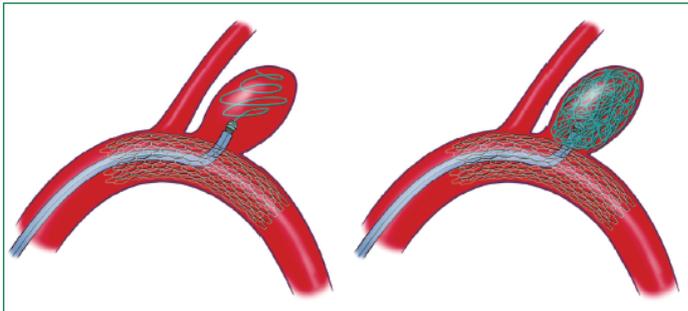


Figure 3. Coiling d'un anévrisme sous couvert d'un stent, afin d'éviter une migration du coil dans l'artère parente<sup>79</sup>.

### **3. Problématique du dépistage des anévrismes intracrâniens chez les patients polykystiques**

La prévalence des anévrismes intracrâniens chez les patients polykystiques est donc beaucoup plus élevée que dans la population générale, et si ceux-ci sont en règle générale asymptomatiques, leur rupture se manifeste par une hémorragie méningée qui entraîne une morbidité et une mortalité élevées.

Le dépistage de ces anévrismes est possible, et les techniques actuelles d'IRM permettent la réalisation de ce dépistage sans injection de produit de contraste, rendant cet examen sans risque notamment pour la fonction rénale ou pour la survenue d'événement indésirable.

Quel bénéfice clinique ?

Lorsque un anévrisme intracrânien est diagnostiqué, il existe désormais une prise en charge codifiée, qui implique soit une surveillance radiologique simple, soit un traitement endovasculaire, soit un traitement chirurgical.

A ce jour, aucune étude prospective n'a confirmé le bénéfice de ce dépistage, que ce soit dans la population générale ou dans la population de patients polykystiques.

Si les techniques en particulier endovasculaires se sont considérablement améliorées au cours des dernières décennies, le traitement préventif d'un anévrisme intracrânien non rompu reste grevé d'une morbi-mortalité non négligeable<sup>78</sup>.

#### Conséquences psychologiques

Un tel dépistage est de plus potentiellement source d'inquiétude pour le patient. Il met tout d'abord en évidence le risque d'anévrisme intracrânien et d'hémorragie méningée, qui n'était pas nécessairement connu par lui. Si le dépistage s'avère négatif, il n'exclut pas l'apparition d'un anévrisme dans les années qui suivent, si bien qu'il est recommandé de contrôler l'imagerie tous les 5 ans en cas de dépistage négatif. Le dépistage ne permet donc pas de rassurer complètement le patient quant au risque anévrisimal.

Si le dépistage est positif, il n'entraîne pas nécessairement un traitement actif, mais le plus souvent une surveillance radiologique rapprochée, potentiellement anxiogène pour le patient.

#### Recommandations

Il n'y a pas de consensus formel quant aux indications du dépistage des anévrismes intracrâniens chez les patients polykystiques. Des recommandations d'experts existent, les dernières ayant été publiées en 2015 dans les KDIGO<sup>80</sup>. Les recommandations des KDIGO recommandent un dépistage ciblé (dépistage en cas d'antécédent familial d'hémorragie méningée ou d'anévrisme non rompu, ou en cas de profession à risque). D'autres experts plaident pour un dépistage systématique des AIC chez tous les patients polykystiques<sup>81</sup>.

La problématique du dépistage des anévrismes intracrâniens dans la PKRAD pourrait donc être résumée en trois points :

1. L'absence de consensus fort sur les indications du dépistage
2. L'absence de données prospectives sur le bénéfice du dépistage
3. Les conséquences psychologiques du dépistage

## 4. Objectifs de l'étude

Nous proposons donc une étude qui poursuit deux objectifs :

1. Evaluer les pratiques du dépistage des anévrismes intracrâniens chez les néphrologues en France et dans les régions francophones avoisinantes, afin de déterminer quelles sont les indications qui sont retenues par les praticiens pour proposer le dépistage, si les pratiques sont concordantes avec les recommandations KDIGO publiées quelques mois après la fin de l'enquête, et si celles-ci sont homogènes sur le territoire.
2. Evaluer le taux d'événement et les facteurs de risque de rupture dans la cohorte de patients suivis pour une polykystose rénale à l'hôpital Necker, et qui ont bénéficié d'une politique de dépistage ciblée des anévrismes intracrâniens.

## **5. Partie 1. Evaluation des pratiques de dépistage des anévrismes intracrâniens chez les patients polykystiques par les néphrologues francophones.**

### **5.1. Matériels et méthodes**

#### **5.1.1. Sélection des participants**

Les néphrologues et internes en néphrologies français, ainsi que les néphrologues belges et suisses membres de la *Société de Néphrologie* ont été contactés par email. Leurs adresses étaient obtenues par l'annuaire de la *Société de Néphrologie* ainsi que par le biais d'autres annuaires spécifiques (par exemple, la mailing-list des internes de néphrologie d'Ile de France). Au total, 1315 néphrologues et internes en néphrologie ont été contactés entre Septembre et Décembre 2014.

#### **5.1.2. Formulaire électronique**

Une version préliminaire du formulaire a été testée auprès de 27 néphrologues et internes entre Juillet et Septembre 2014, afin de vérifier son application pratique et de mettre en place d'éventuelles améliorations. Le formulaire n'a pas été modifié à l'issue de cette période d'essai.

La version finale du formulaire (en annexe) a été soumise aux participants par email sous la forme d'un questionnaire « Google Form ». La participation à l'étude était bénévole et anonyme. Les participants pouvaient toutefois laisser leur adresse email afin de recevoir les résultats de l'étude. Remplir le formulaire, qui comportait 23 questions différentes, prenait environ 10 minutes.

Seize questions avaient pour objet de déterminer la pertinence de l'indication d'un dépistage des anévrismes intracrâniens chez les patients polykystiques dans différents contextes ; les participants avaient cinq choix : « Pas du tout approprié », « Peu utile », « Neutre », « Approprié » et « Indispensable ». Si la réponse à la première question de l'enquête, « Faut-il proposer une angio-IRM cérébrale (ARM) de référence à tous les patients polykystiques ? », était « Indispensable », le participant ne devait pas répondre aux questions suivantes quant à

la pertinence du dépistage dans un certain nombre d'indications dans la mesure où le dépistage était proposé quoi qu'il arrive.

En plus de ces questions concernant les indications possibles à un dépistage, il était également demandé aux participants de l'étude si, en cas d'ARM de dépistage normale, l'examen devait être refait, et si oui à quelle date, si un produit de contraste devait nécessairement être utilisé pour réaliser l'ARM et si un âge extrême du patient influençait la prescription.

Enfin, des données démographiques concernant le participant étaient recueillies : nombre de patients PKRAD suivis en consultation (file active), mode d'exercice principal, département d'exercice, année d'obtention de la thèse d'exercice. Les variables continues étaient par la suite regroupées en classes de taille comparable :

- obtention de la thèse d'exercice avant 1989 ; entre 1990 et 2004 ; après 2004
- mode d'exercice (universitaire ou non)
- expérience clinique dans le domaine de la polykystose rénale, évaluée par le nombre de patients suivi en consultation en file active : 0 ; 1 à 9 ; 10 à 49 ; 50 à 99 ; plus de 100.

### **5.1.3. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée au moyen du logiciel R version 3.0.1. Les tests statistiques utilisés étaient non paramétriques, quelle que soit la taille de l'échantillon. Les comparaisons de proportions étaient réalisées en utilisant le test de Fisher exact. Les comparaisons entre les groupes non ordonnés (mode d'exercice) étaient faites à l'aide du test de la somme des rangs de Kruskal-Wallis. Les comparaisons entre les groupes ordonnés (classe d'âge, expérience clinique) étaient réalisées à l'aide du test non paramétrique de Jonckheere–Terpstra. Les différences étaient considérées significatives si la p-value était inférieure à 0,05.

## **5.2. Résultats**

### **5.2.1. Résultats démographiques**

420 néphrologues ont participé à cette étude. Le tableau 3 compare la répartition géographique des néphrologues participant à l'étude à celle des néphrologues installés dans chaque région d'après le ministère de la santé. Ces données montrent que la répartition géographique des participants était comparable à celle des néphrologues en France.

Le tableau 4 indique le mode d'exercice des néphrologues participant à l'étude. En comparaison avec l'ensemble des néphrologues français, la proportion de néphrologues issus

du secteur hospitalier public était plus élevée dans notre étude, au contraire de la proportion d'internes en néphrologie et de néphrologues exerçant dans des structures privées libérales ou associatives.

L'année médiane d'obtention du doctorat en médecine était 1998, et était comprise entre 1962 et 2017 (tableau 5). La figure 4 indique le nombre de patients polykystiques suivis en consultation d'après la file active déclarée par le praticien. Cette donnée permettait d'établir le degré d'expérience du praticien vis à vis de cette pathologie.

### **5.2.2. Dépistage systématique de référence**

Il était demandé à chaque participant si un dépistage systématique de référence par angio-IRM cérébrale à la recherche d'un anévrisme cérébral devait être proposé. 74% des participants (18%) considéraient ce dépistage systématique « Pas du tout approprié », 175 (42%) « Peu utile », 53 (13%) « Neutre », 100 (24%) « Approprié » et 18 (4%) « Indispensable ». Les néphrologues exerçant en milieu universitaire étaient moins favorable à un dépistage systématique des anévrismes cérébraux dans la polykystose rénale (22% des néphrologues exerçant en CHU en faveur d'un dépistage systématique versus 34% hors CHU,  $p=0,001$ ). Plus le néphrologue suivait de patients PKRAD en consultation, moins il avait tendance à prescrire l'ARM de dépistage systématiquement ( $p<0,001$ ). Il n'y avait pas d'influence de la date d'obtention du doctorat sur la prescription systématique ou non d'ARM de dépistage. L'ensemble de ces résultats est indiqués figure 5.

### **5.2.3. Indications au dépistage**

Lorsque le néphrologue ne considérait pas le dépistage systématique des anévrismes intracrâniens « nécessaire » dans la PKRAD, il lui était demandé d'évaluer l'intérêt d'un tel dépistage dans un certain nombre de situations. Les résultats sont indiqués dans le tableau 6, avec les suggestions des KDIGO lorsque celles-ci traitent du sujet.

Il existe un consensus large parmi les néphrologues ayant participé à l'étude pour proposer une angio-IRM de dépistage en cas de d'antécédent familial de rupture d'anévrisme cérébral (98%), de mort subite (93%), d'antécédent familial d'accident vasculaire cérébral d'étiologie inconnue avant l'âge de 65 ans (96%), et en cas en céphalées migraineuses d'allure migraineuse (93%). Ces résultats sont indiqués dans la figure 6a.

Les participants étaient en revanche divisés concernant d'autres situations fréquentes, comme l'indication au dépistage avant transplantation rénale (Oui : 43%, Non : 43%, Neutre : 13%)

ou dans le cas où les antécédents familiaux ne sont pas connus (Oui : 39%, Non : 28%, Neutre : 33%). Ces résultats sont indiqués dans la figure 6b.

Pour certaines situations fréquentes et non consensuelles, nous avons cherché à mettre en évidence quels facteurs individuels (date d'obtention du doctorat, mode d'exercice, expérience du néphrologue avec la PKRAD) pouvaient influencer la réponse du participant. Concernant la réalisation d'une ARM de dépistage systématique avant inscription sur liste d'attente de transplantation rénale ou avant une grossesse, nous avons observé que plus le néphrologue suivait un nombre important de patients PKRAD en consultation, moins il avait tendance à retenir cette indication (figure 7). L'ensemble de ces résultats est indiqué tableau 7.

#### **5.2.4. Information du patient et demande de dépistage**

Lorsque le dépistage n'était pas considéré comme indiqué par le néphrologue, il lui était demandé quelle information il donnait à son patient vis à vis du risque de rupture anévrysmale. 45 (11%) ne donnaient aucune information afin de ne pas l'inquiéter inutilement, 208 (52%) évoquaient cette complication au cas par cas en fonction de la demande du patient et 149 (37%) évoquaient systématiquement cette complication et la conduite à tenir en cas de signes évocateurs de rupture. Plus le néphrologue suivait de patients PKRAD en consultation, moins il informait systématiquement le patient du risque de rupture ( $p = 0,001$ ).

Une autre situation délicate est la demande par le patient d'un dépistage d'anévrisme alors que l'indication n'a pas été retenue par le praticien. Le comité de rédaction des KDIGO recommande dans cette situation de prescrire tout de même l'IRM de dépistage, après information appropriée en leur expliquant les raisons pour lesquelles le dépistage n'est pas indiqué dans cette situation. Cette attitude était adoptée par 265 (66%) néphrologues dans notre étude. 27 (7%) refusaient systématiquement de prescrire l'IRM et 110 (27%) prescrivaient systématiquement l'IRM sans essayer de convaincre le patient de l'inutilité d'un tel dépistage. Il n'y avait pas de différence significative observée pour cette question selon les critères d'expérience clinique avec la PKRAD, de mode d'exercice ou d'année d'obtention de la thèse.

#### **5.2.5. Technique d'IRM et surveillance de l'imagerie**

Il était demandé aux néphrologues si l'utilisation du produit de contraste à base de gadolinium était nécessaire pour réaliser un dépistage des anévrismes cérébraux par angio-IRM cérébrale. Seuls 88 participants (22%) savaient que l'utilisation d'un produit de contraste n'était pas

nécessaire, alors que 294 (73%) pensaient cette utilisation obligatoire et 20 (5%) ne se prononçaient pas. Pour 58 (14%) participants, l'utilisation de gadolinium contre-indiquait la réalisation du dépistage par ARM en cas d'insuffisance rénale sévère.

Il était également demandé aux participants à l'étude si, chez les patients chez qui une indication au dépistage avait été retenue, il fallait renouveler le dépistage en cas d'examen normal. 233 (58%) ne retenaient pas d'indication à renouveler le dépistage, 64 (16%) proposaient une ARM de contrôle 10 ans plus tard, 94 (23%) proposaient une ARM de contrôle 5 ans plus tard et 11 (3%) proposaient une ARM de contrôle 3 ans plus tard. Le comité de rédaction des KDIGO recommande de renouveler le dépistage tous les 5 à 10 ans si celui-ci est normal.

Il n'y avait pas de différence significative observée pour ces deux questions selon les critères d'expérience clinique avec la PKRAD, de mode d'exercice ou d'année d'obtention de la thèse.

#### **5.2.6. Politique de dépistage**

Il était demandé aux participants à l'étude si leur politique de prescription d'ARM cérébrale était comparable à celle de leurs collègues au sein de leur lieu d'exercice. La majorité (226, 54%) l'ignoraient, 154 (37%) avaient une politique de prescription similaire et 40 (10%) une politique différente.

### **5.3. Discussion**

Cette étude met en évidence l'hétérogénéité des facteurs qui déterminent la prescription d'une ARM de dépistage des anévrismes cérébraux dans la polykystose rénale autosomique dominante parmi les néphrologues français, en dehors d'un certain nombre d'indications pour lesquels le niveau de preuve est élevé et qui font l'objet d'un consensus large au sein de la communauté néphrologique.

#### **5.3.1. Recommandations actuelles et position de l'étude vis à vis de celles-ci**

La conférence de consensus des KDIGO publiée en mars 2015 aborde le sujet des indications au dépistage des anévrismes cérébraux dans la PKRAD<sup>80</sup>. Celle-ci ne recommande pas de dépistage systématique, mais un dépistage ciblé, chez les patients ayant une espérance de vie importante, qui présentent dans leurs antécédents familiaux une hémorragie méningée ou un anévrisme cérébral, en cas de suivi d'une rupture d'anévrisme, en cas de profession à risque

(pilote de ligne par exemple), ou en cas de demande du patient et après une information adéquate.

Ces recommandations sont fondées sur des avis d'experts, et il n'existe aucun essai contrôlé randomisé qui valide ces pratiques. Elles sont similaires aux recommandations qui avaient été publiées au préalable dans la littérature<sup>69</sup>. Elles ne font par ailleurs pas consensus dans la littérature car certains auteurs proposent un dépistage systématique<sup>81</sup>.

Notre enquête a été réalisée avant la publication de ces recommandations KDIGO ; elle dresse donc un état des lieux de la prescription des ARM de dépistage des anévrismes intracrâniens chez le patient polykystique par la communauté néphrologique, et de son adéquation aux recommandations actuelles. De plus, elle pose la question d'un certain nombre d'indications non discutées par ces recommandations.

### **5.3.2. Indications consensuelles**

Un certain nombre d'indications faisaient l'objet d'un consensus large au sein de la communauté néphrologique francophone. C'était en particulier le cas de l'indication au dépistage en cas d'antécédent familial de rupture d'anévrisme, situation qui augmente considérablement le risque anévrisimal chez les patients PKRAD et qui constitue une indication formelle pour les KDIGO.

Les participants à l'étude étaient également très largement en faveur d'un dépistage systématique en cas de céphalées récurrentes d'allure migraineuse. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour dire que le risque d'être porteur d'un anévrisme est augmenté en cas de céphalées récurrentes, et la majorité des anévrismes intracrâniens sont asymptomatiques. Cette indication n'est d'ailleurs pas discutée par les KDIGO.

### **5.3.3. Dépistage systématique**

Il n'existait pas de consensus concernant le dépistage systématique des anévrismes en cas de PKRAD. Bien que la majorité des participants n'aient pas été favorables à une telle pratique, près d'un tiers d'entre eux y souscrivaient. Le niveau de preuve est à ce jour trop faible pour se prononcer pour ou contre cette attitude. En effet, aucun essai clinique contrôlé, randomisé, à grande échelle, n'a été conduit pour évaluer les bénéfices d'un dépistage systématique des anévrismes cérébraux chez les patients polykystiques.

Les KDIGO sont en défaveur d'un dépistage systématique, les arguments du comité sont que le dépistage retrouve surtout de petits anévrismes avec un faible taux de rupture, et que le traitement prophylactique d'un anévrisme cérébral peut présenter des risques. Nous pourrions

ajouter qu'un dépistage systématique ne permet pas d'écartier complètement le risque d'apparition d'un anévrisme, et que l'examen doit par conséquent être répété tous les 5 à 10 ans.

D'autres arguments sont à l'inverse en faveur d'un dépistage systématique dans la PKRAD.

Premièrement, en cas de 2 antécédents familiaux d'anévrisme ou de rupture dans la population générale, il existe une indication consensuelle de dépistage des anévrismes cérébraux non rompus. Le risque de présenter un anévrisme passe de 1,8% (population générale) à 8%. Il est à noter que le risque devient alors similaire à celui de la population PKRAD « générale », chez qui le dépistage systématique n'est pas recommandé.

Ensuite, il existe des recommandations consensuelle quant à la prise en charge des anévrismes non rompus, établissant une prise en charge par surveillance seule, traitement endovasculaire ou chirurgical, basée sur le risque de rupture à évalué à partir d'étude à grande échelle. Les techniques endovasculaire et chirurgicale ont d'ailleurs considérablement progressé ces dernières décennies, réduisant considérablement la morbi-mortalité de cette prise en charge. Ces études n'ont toutefois pas été réalisée spécifiquement dans la population PKRAD, alors que celle-ci semble présenter des différences en terme de risque de rupture vis à vis de la population générale (en particulier, les facteurs de risque « habituels » de rupture ne sont pas retrouvés dans la population PKRAD et l'âge moyen de rupture est de 10 ans plus précoce).

Enfin, les techniques d'IRM sont désormais très largement disponibles, avec peu de contre-indication en particulier dans la mesure où l'utilisation de produit de contraste n'est pas nécessaire.

#### **5.3.4. Transplantation rénale**

Une situation fréquente clinique chez le patient polykystique est l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale. Nous avons demandé aux néphrologues s'il était indiqué de réaliser une ARM dans le cadre d'un bilan pré-transplantation rénale. Les résultats étaient très partagés : 43% étaient en faveur, 43% en défaveur. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour penser qu'une transplantation rénale augmenterait les risques de rupture d'anévrisme. Dans une revue récente<sup>82</sup>, Kanaan et coll. ne recommandent pas le dépistage systématique des patients en pré-transplantation rénale pour les raisons suivantes :

- l'âge moyen de rupture d'anévrisme chez les patients transplantés rénaux est autour de 41 ans, ce qui est plus précoce que l'âge moyen de transplantation dans cette population ; cela suggère que si une rupture d'anévrisme devait survenir, elle surviendrait possiblement avant la greffe.
- les analyses de survie et les études de cohortes des patients transplantés rénaux

PKRAD ne montrent pas d'influence majeure de la rupture d'anévrisme sur la morbi-mortalité globale dans cette population<sup>83</sup>.

- il a été établi que le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique chez les patients PKRAD transplantés rénaux était plus faible que chez les patients hémodialysés<sup>84</sup>.

### **5.3.5. Autres indications**

Les néphrologues étaient très partagés sur un certain nombre d'autres indications. Le tabagisme et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque connus de rupture d'anévrisme dans la population générale. Les néphrologues participant à notre étude ne préconisent majoritairement pas d'ARM cérébrale en cas de tabagisme actif, mais la recommandent en cas d'HTA sévère et non contrôlée.

Peu de néphrologues savaient que l'utilisation de produit de contraste à base de Gadolinium n'était pas nécessaire pour dépister les anévrismes intracrâniens par angio-IRM, et certains d'entre eux contre-indiquaient même cet examen pour cette raison chez le patient insuffisant rénal sévère. De plus, plus de la moitié d'entre eux ne répèteraient pas un dépistage normal, alors qu'il a été montré que les anévrismes peuvent apparaître à l'âge adulte. Ces résultats montrent que les néphrologues doivent être mieux informés sur les modalités du dépistage des anévrismes cérébraux dans la PKRAD.

### **5.3.6. Facteurs influençant la décision du dépistage**

On note dans cette enquête que plus le praticien est expérimenté dans la polykystose rénale, moins il aura tendance à prescrire l'ARM de façon systématique. Il en est de même pour d'autres indications non consensuelles, comme avant la transplantation rénale ou avant ou à la découverte d'une grossesse.

La majorité des recommandations, bien que basées sur des consensus d'experts, ne plaident ni pour un dépistage systématique, ni pour un dépistage dans ces indications. Il est possible que les néphrologues les plus expérimentés dans la PKRAD aient une meilleure connaissance de cette littérature, et qu'ils aient d'ailleurs eux-mêmes participé à la rédaction de ces recommandations.

On ne note par contre pas d'influence de l'âge du néphrologue (reflété par l'année d'obtention du doctorat) ou du mode d'exercice (universitaire ou non) dans les réponses à ce questionnaire.

### **5.3.7. Limites**

Une des limites de notre étude était sa non-exhaustivité. Bien que la plupart des néphrologues français aient été contactés, nous avons obtenu 405 réponses de néphrologues français, ce qui représente environ un quart d'entre eux. Il existait de plus une discrète sur-représentation des néphrologues hospitaliers. Nous sommes cependant parvenus à obtenir un échantillon représentatif de participants, avec une distribution géographique similaire à celle de la population de néphrologues en France.

La conférence de consensus KDIGO a été publiée peu de temps après la fin de l'étude. Ces recommandations qui y figurent pourraient augmenter l'homogénéité des pratiques de prescription des néphrologues en France et dans le monde. Cependant, ces recommandations sont similaires à celles publiées auparavant par des experts internationaux reconnus dans le domaine et ne sont pas basées sur de nouvelles preuves scientifiques.

Région	Nombre de participants à l'étude (%)	Nombre de néphrologues installés (Ministère de la Santé) (%)
Alsace	10 (3)	51 (3)
Aquitaine	15 (4)	64 (4)
Auvergne	7 (2)	28 (2)
Basse-Normandie	10 (3)	28 (2)
Bourgogne	13 (3)	33 (2)
Bretagne	19 (5)	68 (4)
Centre	12 (3)	57 (4)
Champagne-Ardenne	8 (2)	26 (2)
Corse	0 (0)	5 (0)
Franche-Comté	8 (2)	23 (2)
Haute-Normandie	15 (4)	46 (3)
Ile-de-France	84 (21)	335 (22)
Languedoc-Roussillon	7 (2)	70 (5)
Limousin	6 (2)	24 (2)
Lorraine	9 (2)	48 (3)
Midi-Pyrénées	20 (5)	66 (4)
Nord-Pas de Calais	29 (7)	86 (6)
PACA	22 (6)	127 (8)
Pays de la Loire	25 (6)	78 (5)
Picardie	13 (3)	33 (2)
Poitou-Charentes	7 (2)	31 (2)
Rhône-Alpes	41 (10)	155 (10)
DOM - TOM	12 (3)	51 (3)
France	392 (100)	
Belgique	6	NA
Suisse	9	NA
Non disponible	13	
Total	420	

Tableau 3. Répartition géographique des néphrologues participant à l'étude et celle des néphrologues installés en France selon le ministère de la Santé. NA = non applicable

Néphrologues, par mode d'exercice	Nombre de participants (%)	France (Ministère de la Santé)
Centre hospitalier général	103 (26)	
Centre hospitalo-universitaire	164 (42)	
Tous hôpitaux publics	293 (68)	908 (54%)
Privé associatif	46 (12)	
Privé libéral	48 (12)	
Toutes structures privées	94 (24)	469 (28%)
Internes	31 (8)	290 (17%)
Total	392	1667

Tableau 4a. Mode d'exercice des participants à l'étude et des néphrologues français en 2014 d'après le Ministère de la Santé.

Année de thèse d'exercice	Nombre de néphrologues
Avant 1989	116 (28%)
Entre 1989 et 2004	165 (39%)
Entre 2004 et 2017	139 (33%)
Total	

Tableau 5. Année d'obtention du doctorat en médecine par les participants à l'étude.

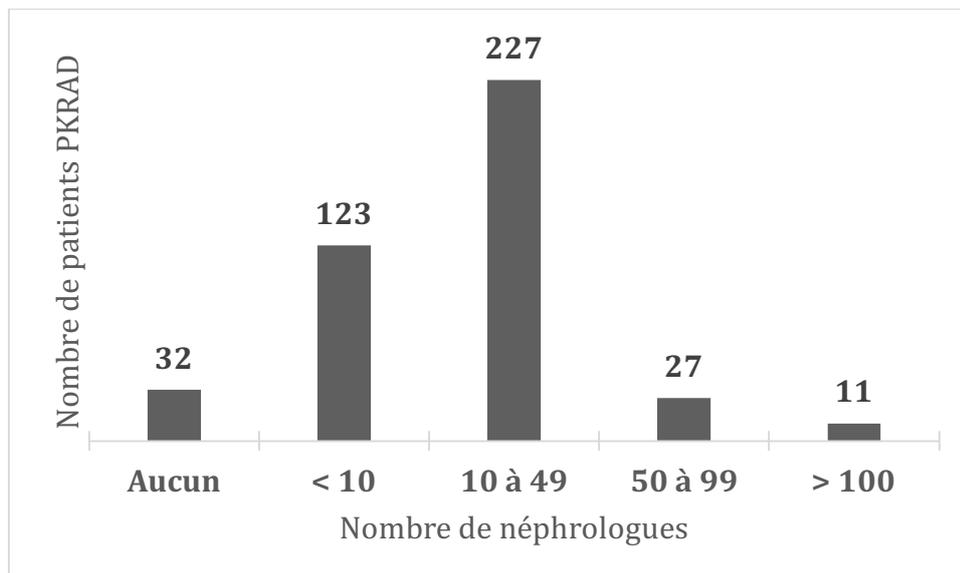


Figure 4. Nombre de patients polykystiques suivis en consultation (file active).



Figure 5. Dépistage systématique.



Figure 5a. Profil des réponses à la question : Que pensez vous que le **dépistage systématique des AIC par ARM chez les patients PKRAD.**

Vert foncé : « Indispensable », Vert clair : « Approprié », Gris : « Neutre », Orange : « Peu utile », Marron : « Pas du tout approprié ».

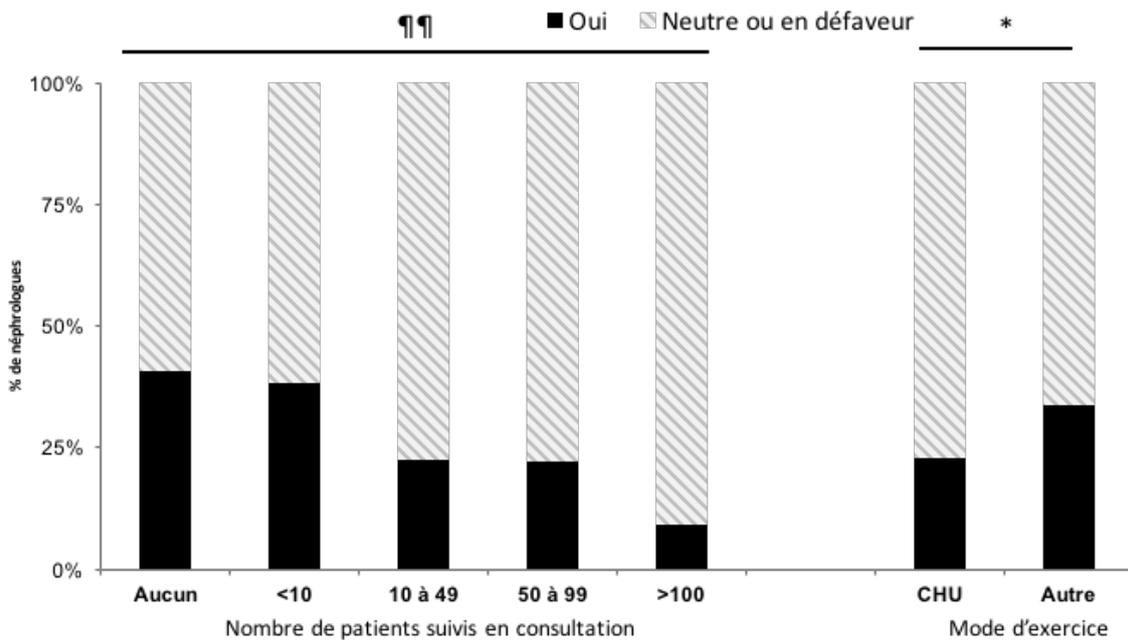


Figure 5b. Comparaison de l'attitude des néphrologues vis à vis d'un dépistage systématique des anévrismes cérébraux dans la polykystose rénale en fonction du nombre de patients polykystiques suivis en file active et du mode d'exercice.

\*  $p=0,01$  (Test de Fisher exact) ; ¶¶  $p<0.001$  (Test de Jonckheere–Terpstra)

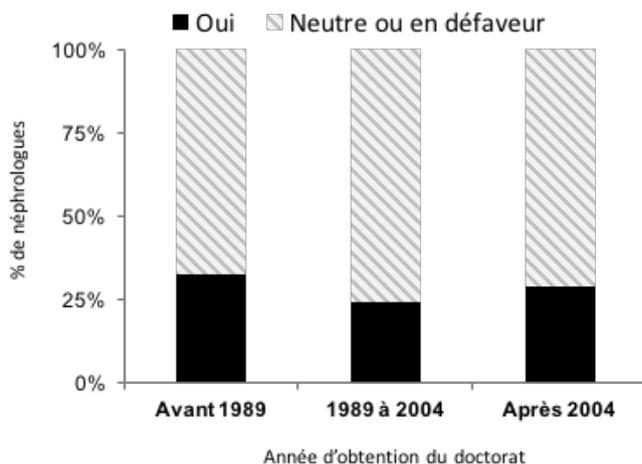


Figure 5c. Comparaison de l'attitude des néphrologues vis à vis d'un dépistage systématique des anévrismes cérébraux dans la polykystose rénale en de l'année d'obtention du doctorat. Pas de différence significative (Test de Jonckheere–Terpstra)

Le dépistage des anévrismes cérébraux par ARM cérébrale doit il être réalisé dans les situations suivantes chez les patients polykystiques :	Oui (%)	Non (%)	Neutre (%)	Suggestions KDIGO
Dépistage systématique de référence	118 (28%)	249 (59%)	53 (13%)	Non
Dépistage avant chirurgie cardiaque ou aortique	193 (48%)	135 (34%)	74 (18%)	Non discuté
Dépistage avant chirurgie hépatique (hépatectomie, transplantation)	127 (32%)	179 (45%)	96 (24%)	Non discuté
Dépistage avant néphrectomie	83 (21%)	225 (56%)	94 (23%)	Non discuté
Dépistage avant transplantation rénale	174 (43%)	174 (43%)	54 (13%)	Non discuté
Dépistage avant ou à la découverte d'une grossesse	122 (30%)	192 (48%)	88 (22%)	Non discuté
Dépistage en cas de profession ou d'activité à risque	193 (48%)	129 (32%)	80 (20%)	Oui
Dépistage en cas de tabagisme actif	61 (15%)	219 (54%)	122 (30%)	Non discuté
Dépistage en cas d'HTA sévère et non contrôlée	231 (57%)	108 (27%)	63 (16%)	Non discuté
Dépistage en cas de céphalées récurrentes d'allure migraineuse	372 (93%)	22 (5%)	8 (2%)	Non discuté
Dépistage en cas d'antécédent familial de rupture d'anévrisme	395 (98%)	2 (0%)	5 (1%)	Oui
Dépistage en cas d'antécédent familial de mort subite	372 (93%)	10 (2%)	20 (5%)	Non discuté
Dépistage en cas d'antécédent familial d'accident vasculaire cérébral d'étiologie inconnue à un âge jeune (avant 65 ans)	386 (96%)	5 (1%)	11 (3%)	Non discuté
Dépistage en cas d'antécédent familial d'accident vasculaire cérébral d'étiologie inconnue à un âge élevé (plus de 65 ans)	243 (60%)	49 (12%)	110 (27%)	Non discuté
Dépistage systématique en l'absence d'antécédent familial de PKRAD (mutation de novo par exemple)	114 (28%)	158 (39%)	130 (32%)	Non discuté
Dépistage systématique chez les patients dont les antécédents familiaux sont inconnus	157 (39%)	112 (28%)	133 (33%)	Non discuté
Si le dépistage est indiqué, doit il être réalisé avant l'âge de 20 ans ?	76 (19%)	284 (71%)	42 (10%)	Non discuté
Si le dépistage est indiqué, doit il être réalisé après l'âge de 65 ans ?	193 (48%)	135 (34%)	74 (18%)	Non discuté

Tableau 6. Indications au dépistage des anévrismes cérébraux chez les patients PKRAD, et suggestion du comité KDIGO.

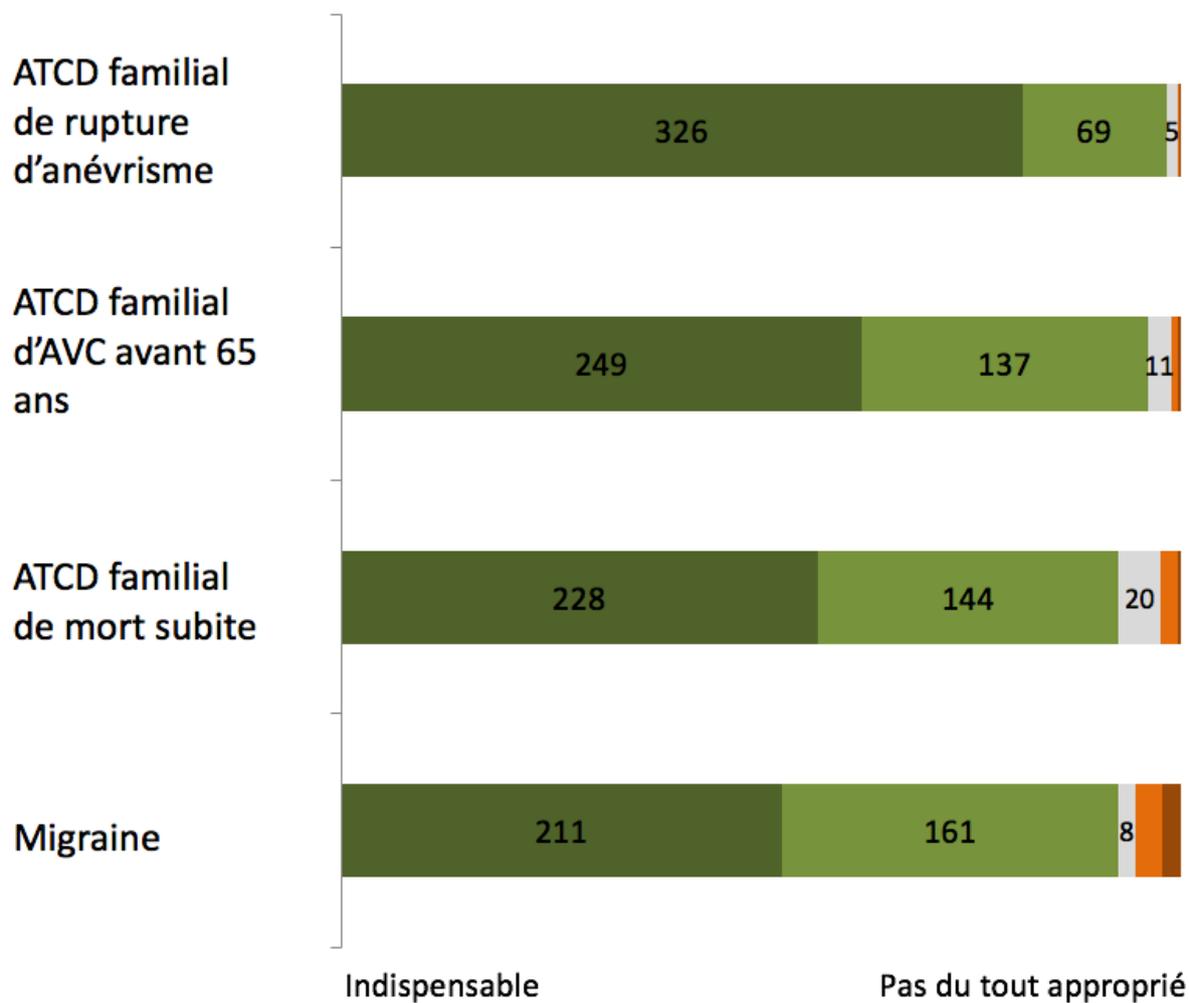


Figure 6a. Indications consensuelles au dépistage.  
 Marron : « Pas du tout approprié », Orange : « Peu utile », Gris : « Neutre », Vert clair : « Approprié », Vert foncé : « Indispensable ».

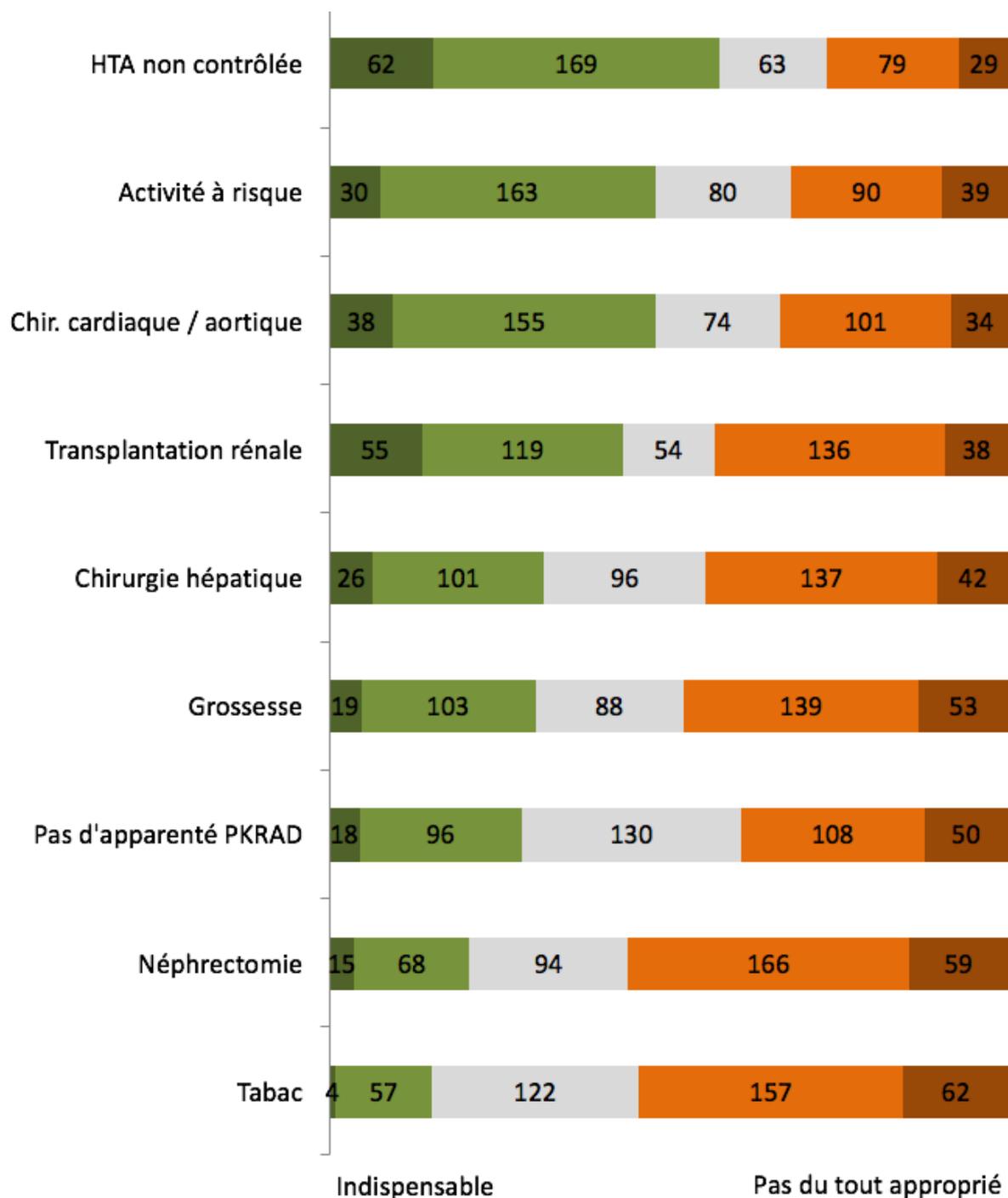


Figure 6b. Indications non consensuelles au dépistage, en % exprimés, triés de l'indication la plus consensuelle à la moins consensuelle.  
Marron : « Pas du tout approprié », Orange : « Peu utile », Gris : « Neutre », Vert clair : « Approprié », Vert foncé : « Indispensable ».

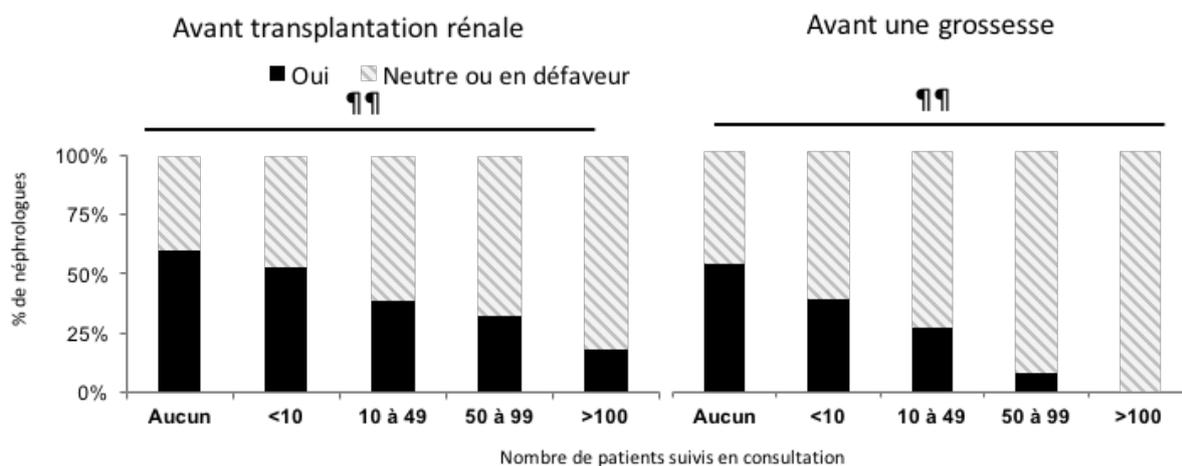


Figure 7. Comparaison de l'attitude des néphrologues vis à vis d'un dépistage systématique par ARM avant inscription sur liste d'attente de transplantation rénale et avant ou à la découverte d'une grossesse en fonction du nombre de patients PKRAD suivis en file active. ¶¶ p<0.001 (Test de Jonckheere–Terpstra)

Indication	Facteur	p
ARM pré-transplantation	Année d'obtention du doctorat	0,8840
	Mode d'exercice	0,1572
	<b>Nombre de patients suivis en consultation</b>	<b>0,0012</b>
ARM en cas de profession à risque	Année d'obtention du doctorat	0,2696
	Mode d'exercice	0,4088
	Nombre de patients suivis en consultation	0,1216
ARM en prévision ou à la découverte d'une grossesse	Année d'obtention du doctorat	0,0628
	Mode d'exercice	0,8494
	<b>Nombre de patients suivis en consultation</b>	<b>0,0004</b>

Tableau 7. Facteurs individuels pouvant influencer la prescription de l'ARM de dépistage. Test de Kruskal-Wallis pour le groupe non ordonné (mode d'exercice). Test de Jonckheere–Terpstra pour les groupes ordonnés. *p* significatif si < 0,05.

## **6. Partie 2. Risque anévrismal chez les patients polykystiques suivis en consultation à l'hôpital Necker.**

### **6.1. Matériel et méthodes**

#### **6.1.1. Sélection des participants**

Les patients inclus dans l'étude étaient majeurs et porteurs d'une polykystose hépato-rénale autosomique dominante (PKRAD) affirmée par les critères cliniques usuels (le diagnostic génétique n'était pas nécessaire pour l'inclusion dans l'étude).

Deux séries de patients PKRAD consécutifs constituent la population d'étude :

- a. les patients vus en hôpital de jour (HDJ) de néphrologie à l'hôpital Necker entre 2008 et 2014 pour une mesure du débit de filtration glomérulaire
- b. les patients vus consécutivement en consultation de néphrologie entre janvier 2014 et mai 2015 par le Pr D. Joly pour PKRAD.

Lors de l'HDJ, ou en consultation, la recherche d'antécédent familial de rupture d'anévrisme ou de mort subite était faite de façon systématique.

#### **6.1.2. Obtention des dernières nouvelles**

La date des dernières nouvelles correspondait à la date de la dernière consultation, lorsqu'un courrier était disponible et que les données indispensables à l'étude étaient recueillies, à savoir :

- Réalisation ou non d'une IRM de dépistage, résultat du dépistage et prise en charge d'un éventuel anévrisme
- Eventuel antécédent personnel de rupture d'anévrisme ou rupture d'anévrisme lors du suivi en consultation à Necker
- Eventuel antécédent familial de rupture d'anévrisme ou de mort subite

Lorsque les patients sélectionnés n'avaient pas été vus récemment en consultation, ou que certaines données relatives aux questions posées par l'étude étaient manquantes, ceux-ci étaient dans la mesure du possible contactés par téléphone afin de recueillir ces données, avec l'accord de leur néphrologue habituel. Les patients pour lesquels aucune donnée récente ne pouvait être collectée ont été temporairement exclus de l'étude.

### **6.1.3. Dépistage des anévrismes**

Depuis 2008, lorsqu'une indication de dépistage était retenue par le néphrologue à Necker, celui-ci orientait systématiquement le patient en consultation multidisciplinaire d'anévrismes et de malformations vasculaires à l'hôpital Sainte Anne. Il est alors décidé par l'équipe constituée d'un neurochirurgien et d'un neuroradiologue de réaliser ou non l'examen de dépistage, et par la suite de la conduite à tenir en fonction du résultat de l'ARM. En cas de résultat normal, il est habituellement recommandé au patient de renouveler le dépistage 5 à 7 ans plus tard. La prise en charge en cas de résultat anormal (traitement, surveillance simple) a été recueillie pour chaque patient inclus dans l'étude.

Lorsque le patient était déjà suivi par une équipe de neuroradiologie et de neurochirurgie, par exemple en cas d'événement antérieur (rupture d'anévrisme) ou de dépistage réalisé antérieurement à la première consultation à Necker, les résultats des examens de dépistage ont été récupérés auprès des équipes concernées dans la mesure du possible, de même que les informations relatives aux traitements spécifiques réalisés (chirurgie, embolisation).

### **6.1.4. Durée du suivi**

La date de la première consultation était recueillie par voie informatique, à l'aide de la base *Mediweb* de l'hôpital Necker, qui note la date de la première consultation. Le dernier suivi était soit celui de la date de la dernière consultation, si celle-ci était suffisamment proche (postérieure à Septembre 2013) et que les informations étaient complètes, soit celui de l'appel téléphonique réalisé auprès du patient. La durée de suivi, exprimée en mois, correspondait donc au nombre de mois entre la première consultation et le dernier contact.

### **6.1.5. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée au moyen du logiciel R version 3.0.1. Les tests statistiques utilisés étaient non paramétriques, quelle que soit la taille de l'échantillon. La durée de suivi dans les groupes à l'étude était exprimée en patient – année, à savoir, la somme de la durée de suivi en année de chaque patient du groupe. Le taux d'incidence des ruptures d'anévrisme était déterminé en divisant le nombre d'événement par la durée de suivi en patient – année, puis en exprimant ce taux pour 1000 patient – année à des fins de comparaison. Les comparaisons de moyennes étaient réalisées en utilisant le test de Wilcoxon. Les comparaisons de proportions étaient réalisées en utilisant le test de Fisher exact. Les différences étaient considérées significatives si la p-value était inférieure à 0,05.

## **6.2. Résultats**

### **6.2.1. Population de l'étude et motifs de non inclusion.**

La population à l'étude est indiquée dans le diagramme de flux de la figure 4. Sur l'ensemble de la population cible (n=523), à savoir les patients polykystiques vus en consultation en hôpital de jour pour mesure du débit de filtration glomérulaire ainsi que les patients vus consécutivement en consultation par le Pr D. Joly entre janvier 2014 et mai 2015, 293 (56%) n'ont pas pu être inclus, au moment de la rédaction de cette thèse, en raison de données manquantes, principalement l'absence d'information sur la survenue d'une rupture d'anévrisme au cours du suivi. Les motifs d'absence de données actualisées étaient : absence de coordonnées valides (n=44), pas de réponse aux appels téléphoniques répétés (n=17), pas de tentative de contact au jour de la rédaction de la thèse (n=232).

Au total, 241 patients dont les données complètes ont pu être obtenues au moment de la rédaction de cette thèse ont été sélectionnés pour l'étude. Parmi ceux-ci, 8 avaient présenté une rupture d'anévrisme et 2 avaient bénéficié d'un traitement préventif d'un anévrisme intracrânien avant le début de leur suivi à Necker. Ils ont donc fait l'objet d'un suivi distinct, et n'ont pas été inclus dans l'étude. 231 patient ont donc été inclus dans l'étude de dépistage.

### **6.2.2. Caractéristiques démographiques de la population à l'étude**

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont indiquées dans les tableaux 7a et 7b. L'âge correspond au nombre d'années entre la date de naissance et la première consultation en néphrologie (en années), la durée de suivi au nombre de mois entre la date de première consultation et la date des dernières nouvelles. Le nombre de traitements antihypertenseurs correspond au nombre maximal de traitements pris simultanément par le patient au cours de l'étude.

### **6.2.3. Durée de suivi**

La durée de suivi correspondait au nombre de mois entre la date de la première visite en consultation de néphrologie à l'hôpital Necker et la date des dernières nouvelles, obtenues en consultation ou par appel téléphonique. La durée moyenne de suivi pour les patients inclus dans l'étude était de  $5,2 \pm 3,4$  années. Au total, ce suivi représentait 1190 patients-années.

#### **6.2.4. Réalisation de l'ARM de dépistage**

Sur les 231 patients retenus pour l'étude, aucune ARM cérébrale de dépistage n'était prescrite chez n = 125 (54%). Une ARM cérébrale de dépistage a été prescrite chez 106 patients (46%), laquelle était soit déjà effectuée (n=98 ; 43%) soit non encore effectuée (n=8 ; 3%).

Lorsque l'ARM a été réalisée, elle ne retrouvait pas d'anévrisme dans 81% des cas (n=79), tandis que 21 anévrismes ont été identifiés chez 18 patients (18%). Une ARM était en attente d'interprétation lors de la rédaction de la thèse.

#### **6.2.5. Indications des ARM**

Les indications à la réalisation des ARM (n=106) sont indiquées dans le tableau 8. Dans la majorité des cas (61%), l'indication était celle d'un dépistage familial.

#### **6.2.6. Prise en charge des anévrismes détectés**

Lorsqu'un anévrisme intracrânien était dépisté, deux stratégies thérapeutiques étaient envisageables : une surveillance radiologique ou un traitement, chirurgical ou endovasculaire. Chez 18 patients la présence d'AIC asymptomatique a été décelée par l'IRM de dépistage. Le choix d'une prise en charge interventionnelle a été fait pour 6 patients, et le choix d'une surveillance par ARM cérébrales répétées pour 12 d'entre eux. Un patient a refusé le traitement interventionnel proposé. Aucun des patient ayant fait l'objet d'un traitement préventif n'a présenté de rupture au cours du suivi. Les tableaux 10a et 10b indiquent les caractéristiques de ces patients.

#### **6.2.7. Rupture d'anévrisme au cours du suivi**

Cinq patients (2%) sur 231 ont présenté une rupture d'anévrisme au cours du suivi dans l'étude. Quatre d'entre eux n'avaient pas d'antécédent familial de rupture ou d'anévrisme connu.

Deux de ces patients avaient réalisé une ARM de dépistage avant la rupture d'anévrisme :

1. Chez une patiente qui avait un antécédent familial de rupture d'anévrisme connu, le dépistage avait été réalisé et un anévrisme avait été dépisté en 2014, petit et localisé à la jonction A1-A2. Un contrôle avait été effectué en janvier 2015 qui n'avait pas retrouvé d'évolutivité de cette lésion. L'hémorragie méningée a été occasionnée 6 mois plus tard par une rupture de cet anévrisme, malgré cette surveillance rapprochée et conforme aux recommandations internationales.

2. Chez une patiente qui, en l'absence d'indication formelle et en particulier d'antécédent familial, avait effectué un dépistage par ARM à titre systématique en 2004. L'ARM de 2004 ne retrouvait pas d'anévrisme. Un contrôle était donc prévu à titre systématique en 2009. Survenue d'une rupture d'anévrisme en janvier 2009 avant la réalisation de l'imagerie de contrôle. La patiente souffre de séquelles fonctionnelles majeures.

Le tableau 10 décrit les cas de rupture d'anévrisme au cours du suivi.

A partir de ces données, on peut établir le taux de rupture d'anévrisme dans la population à l'étude à 4,2 pour 1000 patient-année. Le taux de rupture était similaire entre les patients qui avaient bénéficié ou non d'une ARM (4,5 et 3,8 / 1000 patient-année respectivement). Les patients ayant un antécédent familial d'anévrisme avaient un taux de rupture inférieur à ceux sans antécédent (3,0 et 4,6 / 1000 patient-année respectivement), mais cette différence n'est pas significative. Ces résultats sont indiqués dans la figure 10.

#### **6.2.8. Facteurs de risque d'anévrisme à l'IRM**

Nous avons comparé la prévalence de différents facteurs de risque potentiel d'anévrisme au sein de la population ayant bénéficié d'un dépistage par ARM (tableaux 11a et 11b). Aucun de ces facteurs n'est apparu être associé à un risque significatif d'anévrisme dans notre population sélectionnée, en dehors du DFG mesuré, qui était plus élevé chez les patients qui présentaient un anévrisme.

#### **6.2.9. Décès**

Aucun décès n'a été rapporté au cours du suivi dans cette étude.

### **6.3. Discussion**

Au vu de l'hétérogénéité des pratiques de dépistage des néphrologues, il nous a paru intéressant de documenter l'effet d'une politique de dépistage des anévrismes intracrâniens standardisée, conforme aux recommandations récentes des KDIGO, chez des patients PKRAD suivis en consultation de façon prolongée.

#### **6.3.1. Fréquence des IRM anormales**

Il est à noter que la proportion d'ARM anormale était numériquement plus élevée chez les patients ayant un antécédent familial de rupture d'anévrisme ou d'anévrisme (21% versus

12%). Cette différence n'est pas significative, mais correspond aux données observées dans la littérature, ce qui suggère un manque de puissance dans notre étude à ce stade. La prévalence globale des anévrismes dans notre étude est comparable à celle observée dans la littérature.

### **6.3.2. Facteurs de risque d'anévrisme**

Notre étude ne permet pas de mettre en évidence de facteur de risque d'anévrisme dans la population polykystique. Dans la mesure où le dépistage était ciblé, nous ne pouvons pas interpréter les résultats concernant les antécédents familiaux. Cependant, et conformément à ce qui a été retrouvé auparavant dans la littérature, les facteurs de risque « classiques » d'anévrisme, comme le tabagisme ou l'HTA, ne sont pas identifiés comme tel dans notre étude. De même, le niveau de fonction rénale ou l'âge n'influençait pas le risque d'avoir un anévrisme retrouvé à l'IRM. Ces résultats n'encouragent pas à un dépistage ciblé en fonction de ces facteurs de risque.

### **6.3.3. Evènements neurologiques au cours du suivi**

Cinq patients ont présenté une rupture d'anévrisme au cours de leur suivi, ce qui représente un taux de rupture de 4,2/1000 patient-année. Ce chiffre est très élevé au regard des données publiées dans la littérature (0,5/1000 patient-année dans la cohorte PKRAD de Rochester<sup>42</sup>). Plusieurs éléments pourraient expliquer ce résultat :

- Il existe un probable biais d'attrition lié à la non inclusion de la moitié de la population cible. En particulier, le suivi a vraisemblablement été plus rapproché chez les patients ayant eu un évènement neurologique au cours du suivi, ce qui a favorisé leur inclusion. Ce biais sera corrigé lorsque l'intégralité des patients auront été inclus. Toutefois, même dans l'hypothèse où il n'y aurait eu aucune rupture d'anévrisme parmi les patients restant à inclure, le taux d'évènement resterait élevé en comparaison avec les données de la littérature.
- Il existe un possible effet « centre », le service de néphrologie de l'hôpital Necker ayant une grande expérience dans la polykystose rénale et collaborant étroitement avec le service de neuroradiologie de Sainte Anne. Il est donc possible qu'il y ait une « concentration » de population à risque dans ce centre.
- Le suivi prospectif et l'obtention de dernières nouvelles récentes, individuellement, pour tous les patients inclus, a permis un recueil exhaustif quant à la survenue de cet évènement. Il est possible que le taux d'incidence de rupture d'anévrisme

précédemment publié, estimé à partir de données rétrospectives chez les patients PKRAD, soit donc sous-estimé.

- Le nombre d'événement observé étant cependant faible (5), il est possible que ce résultat soit surestimé par l'effet du hasard, ce qui justifie la réalisation d'une étude à plus grande échelle.

Il est de plus intéressant de constater que 4 patients sur 5 ayant présenté une rupture d'anévrisme ne présentaient pas d'antécédent familial de rupture d'anévrisme. Cela montre qu'un dépistage ciblé permet certes une rentabilité élevée en terme d'anomalies retrouvées, mais au prix d'un sous-diagnostic de ces anévrismes « sporadiques ».

Enfin, deux d'entre eux avaient déjà bénéficié d'un dépistage d'anévrisme et d'un suivi adapté dans les suites. Cela montre que les critères actuellement appliqués pour le suivi et la prise en charge des anévrismes dépistés par ARM ne permettent pas à l'heure actuelle de s'affranchir complètement du risque de rupture d'anévrisme.

Le traitement préventif d'un anévrisme n'est pas dénué de risque ; sur les 5 patients de l'étude ayant fait l'objet d'un traitement préventif, un a présenté une complication ischémique sévère avec survenue de séquelles au décours.

On note qu'il semble y avoir une fréquence plus faible de rupture d'AIC chez les patients ayant un antécédent familial d'AIC ou de rupture d'AIC ; ces patients ont bénéficié d'un dépistage des AIC par ARM et d'une prise en charge préventive de ces AIC lorsque celle-ci était indiquée. Ces résultats sont en faveur d'un bénéfice d'une telle prise en charge, même si l'échantillon est de trop petite taille pour mettre en évidence une différence significative.

#### **6.3.4. Limites de l'étude**

La principale limite de cette étude est son caractère non exhaustif. En l'absence de l'inclusion de la totalité de l'étude, il existe un certain nombre de biais, en particulier de survie, avec un risque de ne pas avoir inclus un certain nombre de patients décédés, possiblement d'une complication anévrismale. C'est la raison pour laquelle l'objectif à court terme est de récupérer les informations de suivi du reste de la population sélectionnée afin de confirmer les résultats obtenus.

Par ailleurs, cette étude ne permet pas de valider la pratique du dépistage ciblé ; une étude prospective, contrôlée et randomisée est nécessaire pour comparer cette attitude à une autre, comme une politique systématique par exemple.

Les résultats de cette étude sont à l'heure actuelle préliminaires, et il est indispensable d'obtenir un suivi exhaustif de la population avant de tirer des conclusions définitives. Ils mettent cependant en évidence le risque élevé de rupture d'anévrisme dans la population polykystique, y compris en l'absence d'antécédent familial.

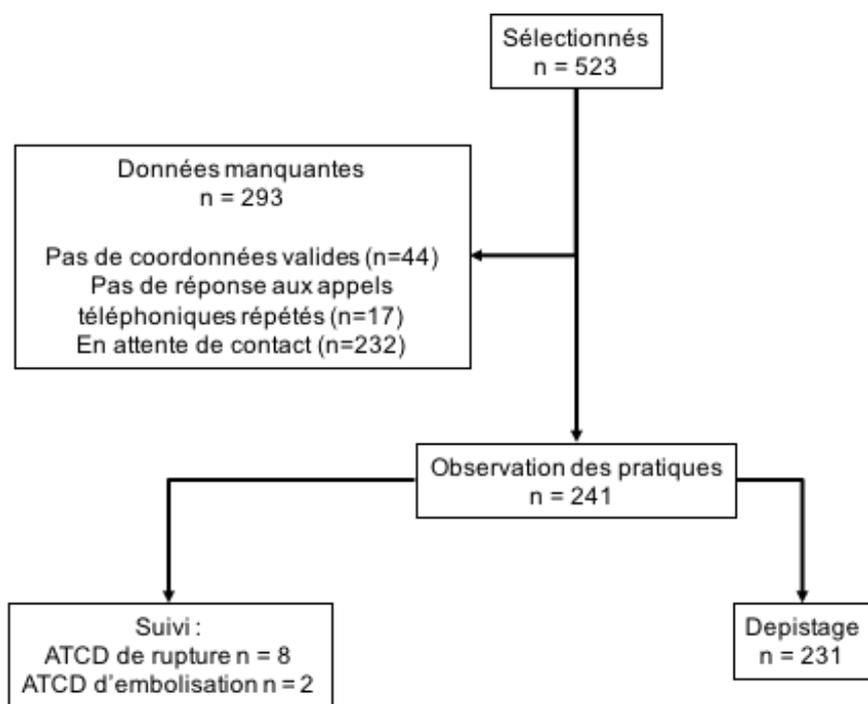


Figure 8. Diagramme de flux de la population à l'étude.

Paramètre	Moyenne ± écart-type	n
Age à l'inclusion (années)	38,7 ± 12,2	228
Durée de suivi (années)	5,15 ± 3,40	231
Débit de filtration glomérulaire mesuré	80,8 ± 24,6	180
Indice de masse corporelle	24,3 ± 3,8	180
Pression artérielle systolique (mmHg)	128 ± 13	180
Pression artérielle diastolique (mmHg)	79 ± 10	179
Nombre de traitements antihypertenseurs	1,1 ± 1,2	131

Tableau 8a. Caractéristiques des patients à l'étude. Variables continues

Paramètre	Valeur	133 (58 %)
Sexe	Féminin	98 (42 %)
	Masculin	66 (29 %)
Antécédent familial d'anévrisme, de rupture d'anévrisme ou de mort subite	Oui	164 (71 %)
	Non	1 (0 %)
	Inconnu	231 (100 %)
Antécédent personnel de rupture d'anévrisme ou d'embolisation*	Non	41 (32 %)
Tabagisme actif	Oui	89 (68 %)
	Non	10 (8 %)
Antécédent d'infection de kyste	Oui	123 (92 %)
	Non	133 (58 %)

Tableau 8.b. Caractéristiques des patients à l'étude. Variables discrètes

\* Tous les patients ayant eu un antécédent de rupture d'anévrisme ou d'embolisation ont été exclus de ces comparaisons, l'étude s'intéressant à la population de « dépistage ».

Indication	n (%)
Antécédent familial d'anévrisme cérébral ou de rupture	65 (61 %)
Absence d'antécédent familial d'anévrisme cérébral ou de rupture <i>dont :</i>	41 (39 %)
<i>Céphalées</i>	<i>11 (10%)</i>
<i>Anomalie neurologique</i>	<i>6 (6 %)</i>
<i>Pré-opératoire d'une chirurgie hépatique</i>	<i>5 (5 %)</i>
<i>Prescription systématique (médecin traitant ou spécialiste)</i>	<i>5 (5 %)</i>
<i>Demande du patient</i>	<i>2 (2 %)</i>
<i>Antécédent familial neurologique autre</i>	<i>2 (2 %)</i>
<i>Profession à risque</i>	<i>1 (1 %)</i>
<i>Indication inconnue</i>	<i>9 (8 %)</i>
Total	106 (100%)

Tableau 9. Indications des ARM cérébrales de dépistage réalisées (analyse en intention de traiter)



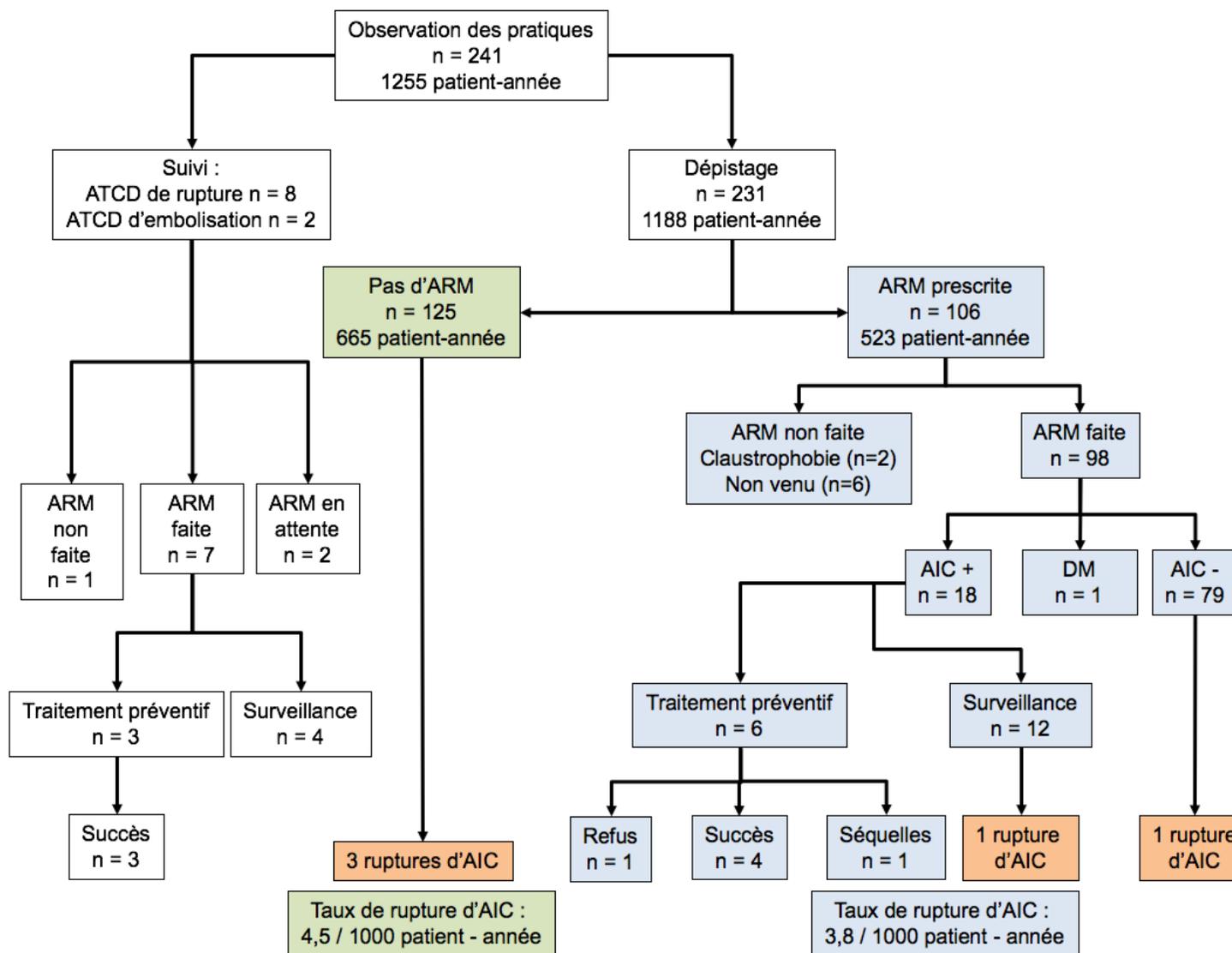


Figure 9. Résultats du dépistage par ARM cérébrale de la population à l'étude.

AIC + : Anévrisme intra-crânien retrouvé à l'ARM ; AIC - : Pas d'anévrisme intra-crânien retrouvé à l'ARM ; DM : données manquantes.

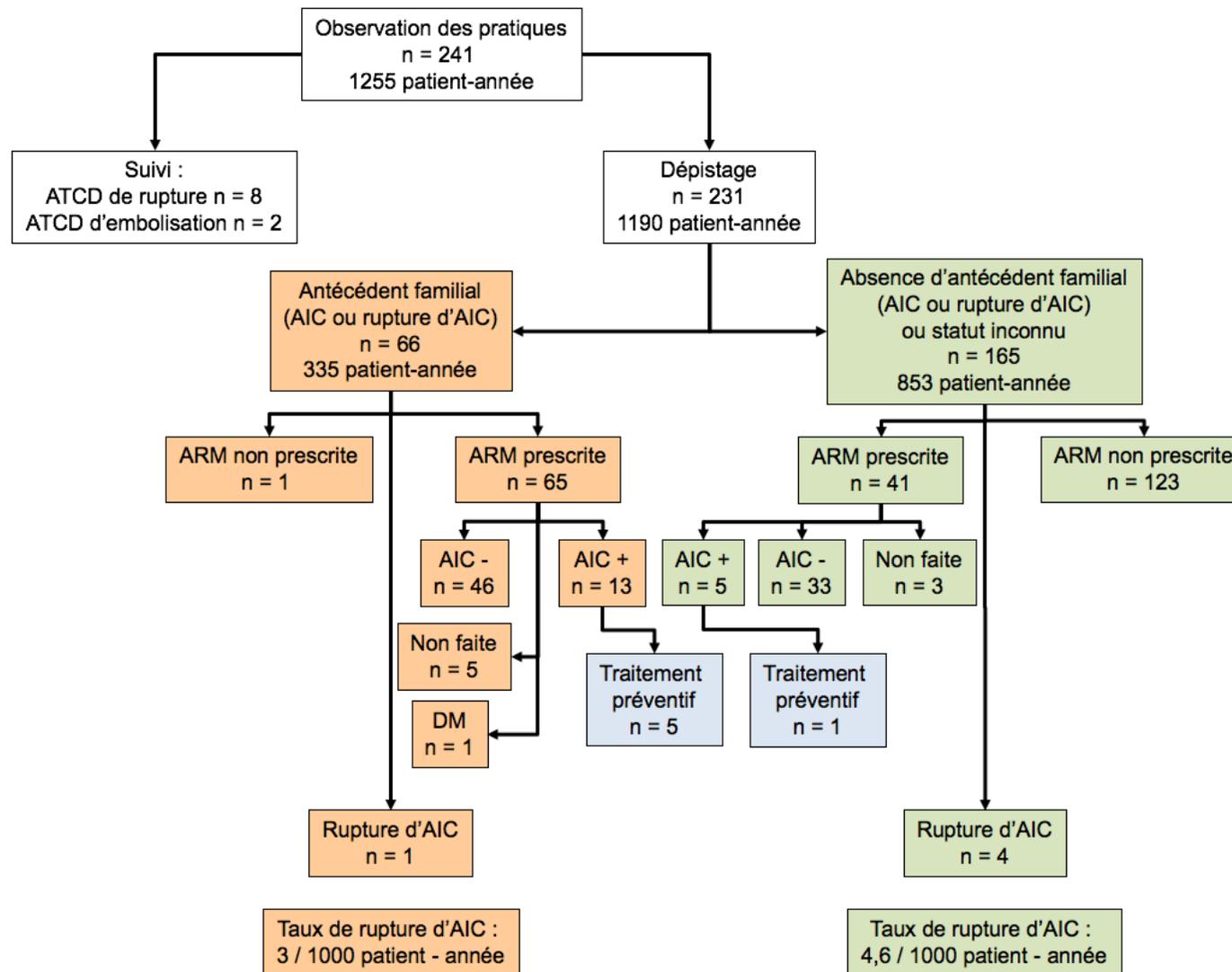


Figure 10. Résultats du dépistage par ARM cérébrale selon la présence ou l'absence d'antécédent familial. AIC + : Anévrisme intra-crânien retrouvé à l'ARM ; AIC - : Pas d'anévrisme intra-crânien retrouvé à l'ARM ; DM : données manquantes.

Age (ans)	Sexe	Durée du suivi (mois)	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	ATCD familial	Localisation	Traitement	Suites
43	F	33	NA	Oui	Bifurcation ACM G de 3 mm irrégulier	Chirurgie	Infarctus sylvien G profond : hémiparésie droite, troubles du langage, hémianopsie
62	M	120	49	Oui	Carotide interne supra caverneuse droite de 5 x 3 mm avec large collet.	Embolisation	Suites simples
21	F	42	136	Oui	Anévrisme du segment A1 – A2 de l'ACA droite de 2.5 x 2.5 x 1.8 évolutif sur 2 ans	Embolisation	Suites simples
45	M	6	92	Non	Carotide interne droite hypophysaire intra caverneuse de 4 mm	Embolisation	Suites simples
41	F	72	92	Oui	Anévrisme de 2 mm termino-carotidien gauche stable. Anévrisme de la bifurcation de l'artère cérébrale moyenne droite de 3 mm évolutif	Refus d'embolisation	Anévrismes stables
53	F	21	NA	Oui	Anévrismes carotido-ophtalmique gauche 8.5 x 6 mm et de la jonction A1A2 de 2,3 mm	Embolisation	Suites simples

Tableau 10a. Description des anévrismes dépistés et traités

Age (ans)	Sexe	Durée du suivi (mois)	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	ATCD familial	Localisation	Prochain suivi
43	F	55	45	Non	Ectasie sacciforme de 2 mm de grand axe de la CIG supracaverneuse	NA
54	M	57	109	Non	ACA gauche 2 x 1,5mm : stable (2010-2014)	NA
46	F	8	46	Oui	2014 : petit anévrisme jonction A1A2 G 09/01/2015 : anévrisme jonction A1A2 G stable	Rupture
27	F	40	127	Oui	ACI C4-C5 droite de 1 mm	3 ans
38	F	106	110	Non	2e division ACM droite (branche insulaire) stable	1 an
57	M	59	56	Oui	Petite dilatation infundibulaire de la carotide interne supra-caverneuse droite, stable	5 à 7 ans
47	M	29	90	Oui	Petit anévrisme péri-ophtalmique droit (2 mm)	3 ans
36	F	103	93	Oui	Dysplasie à la jonction A1-A2 droite de 1,3 x 1,9 x 1,7 mm et aspect de double communicante antérieure	2 ans
33	F	56	104	Oui	Petits anévrismes de la bifurcation sylvienne droite (3mm) et de la carotide interne gauche intracaverneuse (2,5 mm) stables	2 ans
46	F	5	88	Oui	Dilatation fusiforme de 1.8 x 1.3 mm du segment A2 de l'ACA	2 ans
31	F	90	NA	Non	Anévrisme de 2.5 x 1.5 mm de la carotide interne droite intracaverneuse	2 ans
24	F	106	86	Oui	Anévrisme de 1,5mm artère choroïdienne antérieure	1 an

Tableau 10b. Description des anévrismes dépistés et suivis

Age (ans)	Sexe	Durée du suivi (mois)	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	ATCD familial	IRM antérieure	Description de l'évènement	Séquelles
38	F	98	90	Non	Non	NA	Evolution favorable
49	F	112	NA	Non	Non	Rupture de l'ACA	Réautonomisation et retour à domicile.
38	F	123	46	Oui	2014 : petit anévrisme jonction A1A2 G Contrôle à 6 mois : anévrisme jonction A1A2 G stable	Rupture de l' anévrisme jonction A1A2 G à 6 mois de l'IRM	Récent
33	F	77	78	Non	2004 : angioIRM systématique normale	NA	Séquelles importantes
35	M	80	78	Non	Non	Anévrisme rompu de l'artère communicante antérieure : embolisation.	Suites simples

Tableau 11. Description des ruptures d'anévrisme au cours du suivi



Paramètre	Pas d'anévrisme Moyenne ± écart-type	Anévrisme retrouvé Moyenne ± écart-type	<i>p</i>	n
PAS (mmHg)	129 ± 12	128 ± 11	0,81	76
PAD (mmHg)	80 ± 11	81 ± 11	0,55	75
Age (années)	41 ± 12	40 ± 12	0,87	97
<b>DFG mesuré</b>	<b>77 ± 23</b>	<b>91 ± 25</b>	<b>0,03</b>	<b>76</b>
Nombre maximal d'antihypertenseurs au cours du suivi	1,31 ± 1,3	1,33 ± 1,2	0,91	54
BMI	24 ± 4,4	25 ± 3	0,16	76

Tableau 12a. Moyennes des paramètres mesurés selon que l'ARM retrouve ou non d'anévrisme cérébral. Test de Wilcoxon. Population de dépistage ayant réalisé l'ARM.

Paramètre	Odds ratio [IC95%]	<i>p</i>	n
Antécédent familial	1,85 [0,55 – 7,30]	0,30	97
Sexe masculin	0,63 [0,16 – 2,13]	0,59	97
Hématurie	0,57 [0,09 – 2,74]	0,51	55
Tabagisme actif	1,97 [0,41 – 8,89]	0,31	55

Tableau 12b. Odds-ratio [intervalle de confiance à 95%] de présenter un anévrisme cérébral en fonction de différents facteurs de risque potentiels. P value : Test de Fisher exact. Population de dépistage ayant réalisé l'ARM.

## Conclusion

Les anévrismes cérébraux sont des manifestations extra-rénales fréquentes dans la polykystose rénale autosomique dominante, dont la complication principale, la rupture anévriasmale, présente une grande sévérité. Les anévrismes peuvent être dépistés à partir d'angio-IRM cérébrales sans injection de produit de contraste. Le bénéfice du dépistage de ces anévrismes n'a jamais été étudié de façon prospective et contrôlée, et fait l'objet de recommandations basées sur des avis d'experts.

Notre travail a permis de mettre en évidence l'existence d'une grande hétérogénéité dans la prescription de ce dépistage parmi les néphrologues français, avec toutefois un consensus concernant certaines indications qui font également l'objet d'un consensus parmi les experts sur le sujet, et en particulier pour le dépistage des anévrismes en cas d'antécédent familial de rupture d'anévrisme. Par contre, les néphrologues sont beaucoup plus divisés sur d'autres indications pourtant fréquentes, comme le dépistage avant transplantation rénale. Nous avons également montré que les néphrologues avaient une expérience clinique dans la PKRAD, moins ils prescrivaient d'ARM en dehors des indications recommandées.

Nous montrons par ailleurs que certains néphrologues sont mal informés concernant les modalités précises de la réalisation de l'ARM, en particulier concernant l'utilisation ou non d'un produit de contraste ou la nécessité de renouveler le dépistage si celui-ci est normal.

Nous avons par ailleurs étudié l'incidence des événements neurologiques dans une population de patients polykystiques suivis en consultation à l'hôpital Necker et ayant bénéficié d'une politique de dépistage ciblée, à savoir en accord avec les recommandations actuelles. Parmi 231 patients suivis en moyenne 5 ans, cinq ont présenté une rupture d'anévrisme, dont 4 n'avaient pas d'antécédents familiaux. La politique de dépistage ciblée a conduit à la réalisation d'une IRM chez 45% des patients, et une anomalie a été identifiée dans 18% des cas. Cette prise en charge ciblée a donc une rentabilité élevée en terme de diagnostic d'anévrismes, mais pose la question du risque d'un sous-dépistage, avec la survenue d'événement chez une majorité de patients qui ne présentaient pas de facteurs de risque. Enfin, un des patients ayant fait l'objet d'une prise en charge chirurgicale préventive de l'anévrisme a présenté dans les suites un AVC avec des séquelles neurologiques importantes, soulignant également le risque lié au traitement préventif de ces lésions.

Le dépistage systématique des anévrismes cérébraux n'a pas fait l'objet d'une évaluation, et nous ne recommandons pas à l'heure actuelle de le réaliser. Compte tenu du risque élevé d'anévrisme cérébraux dans cette population, de la grande disponibilité et du faible risque des

moyens de dépistage, mais aussi du risque intrinsèque au traitement préventif, il paraît nécessaire d'évaluer par le biais d'une étude contrôlée et randomisée l'intérêt d'un dépistage systématique par rapport à un dépistage ciblé des anévrismes cérébraux dans la population polykystique. Ce travail pose les bases d'un tel essai en évaluant l'incidence des événements neurologiques dans la population et en mettant en évidence les problématiques intrinsèques à ce dépistage.

## Bibliographie

1. Levy, M. & Feingold, J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int.* **58**, 925–943 (2000).
2. Dalgaard, O. Z. Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med. Scand. Suppl.* **328**, 1–255 (1957).
3. Iglesias, C. G. *et al.* Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **2**, 630–639 (1983).
4. Spithoven, E. M. *et al.* Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival--an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **29 Suppl 4**, iv15–25 (2014).
5. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* **81**, 289–298 (1995).
6. Mochizuki, T. *et al.* PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* **272**, 1339–1342 (1996).
7. Hateboer, N. *et al.* Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* **353**, 103–107 (1999).
8. Rossetti, S. *et al.* The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **13**, 1230–1237 (2002).
9. Cornec-Le Gall, E., Audrézet, M.-P., Meur, Y. L., Chen, J.-M. & Férec, C. Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on. *Hum. Mutat.* **35**, 1393–1406 (2014).
10. Hughes, J. *et al.* The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat. Genet.* **10**, 151–160 (1995).
11. Hayashi, T. *et al.* Characterization of the exon structure of the polycystic kidney disease 2 gene (PKD2). *Genomics* **44**, 131–136 (1997).
12. Pazour, G. J., San Agustin, J. T., Follit, J. A., Rosenbaum, J. L. & Witman, G. B. Polycystin-2 localizes to kidney cilia and the ciliary level is elevated in orpk mice with polycystic kidney disease. *Curr. Biol. CB* **12**, R378–380 (2002).

13. Torres, V. E., Harris, P. C. & Pirson, Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* **369**, 1287–1301 (2007).
14. Torres, V. E. & Harris, P. C. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **25**, 18–32 (2014).
15. Fedeles, S. V. *et al.* A genetic interaction network of five genes for human polycystic kidney and liver diseases defines polycystin-1 as the central determinant of cyst formation. *Nat. Genet.* **43**, 639–647 (2011).
16. Gattone, V. H., Wang, X., Harris, P. C. & Torres, V. E. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat. Med.* **9**, 1323–1326 (2003).
17. Masyuk, T. V., Masyuk, A. I., Torres, V. E., Harris, P. C. & Larusso, N. F. Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* **132**, 1104–1116 (2007).
18. Kip, S. N. *et al.* [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> reduction increases cellular proliferation and apoptosis in vascular smooth muscle cells: relevance to the ADPKD phenotype. *Circ. Res.* **96**, 873–880 (2005).
19. Banizs, B. *et al.* Altered pH(i) regulation and Na<sup>(+)</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>(-)</sup> transporter activity in choroid plexus of cilia-defective Tg737(orpk) mutant mouse. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **292**, C1409–1416 (2007).
20. Chabardès, D., Imbert-Teboul, M. & Elalouf, J. M. Functional properties of Ca<sup>2+</sup>-inhibitable type 5 and type 6 adenylyl cyclases and role of Ca<sup>2+</sup> increase in the inhibition of intracellular cAMP content. *Cell. Signal.* **11**, 651–663 (1999).
21. Yamaguchi, T. *et al.* cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int.* **57**, 1460–1471 (2000).
22. Ye, M. & Grantham, J. J. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **329**, 310–313 (1993).
23. Torres, V. E. *et al.* Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat. Med.* **10**, 363–364 (2004).
24. Torres, V. E. *et al.* Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2407–2418 (2012).

25. Grantham, J. J. *et al.* Volume progression in polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **354**, 2122–2130 (2006).
26. Lacquaniti, A. *et al.* Apelin and copeptin: two opposite biomarkers associated with kidney function decline and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Peptides* **49**, 1–8 (2013).
27. Nagao, S. *et al.* Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **17**, 2220–2227 (2006).
28. Gattone, V. H., Maser, R. L., Tian, C., Rosenberg, J. M. & Branden, M. G. Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Dev. Genet.* **24**, 309–318 (1999).
29. Kelleher, C. L., McFann, K. K., Johnson, A. M. & Schrier, R. W. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am. J. Hypertens.* **17**, 1029–1034 (2004).
30. Gabow, P. A. *et al.* Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* **41**, 1311–1319 (1992).
31. Orskov, B., Sørensen, V. R., Feldt-Rasmussen, B. & Strandgaard, S. Changes in causes of death and risk of cancer in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **27**, 1607–1613 (2012).
32. Torres, V. E. *et al.* Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2267–2276 (2014).
33. Schrier, R. W. *et al.* Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2255–2266 (2014).
34. Klahr, S. *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. JASN* **5**, 2037–2047 (1995).
35. Cornec-Le Gall, E. *et al.* Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **24**, 1006–1013 (2013).
36. Johnson, A. M. & Gabow, P. A. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **8**, 1560–1567 (1997).

37. Yium, J., Gabow, P., Johnson, A., Kimberling, W. & Martinez-Maldonado, M. Autosomal dominant polycystic kidney disease in blacks: clinical course and effects of sickle-cell hemoglobin. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **4**, 1670–1674 (1994).
38. Irazabal, M. 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. CJASN* **6**, 1274–1285 (2011).
39. Xu, H. W., Yu, S. Q., Mei, C. L. & Li, M. H. Screening for Intracranial Aneurysm in 355 Patients With Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Stroke* **42**, 204–206 (2011).
40. Rossetti, S. *et al.* Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* **361**, 2196–2201 (2003).
41. Chauveau, D. *et al.* Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* **45**, 1140–1146 (1994).
42. Schievink, W. I., Torres, V. E., Piepgras, D. G. & Wiebers, D. O. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **3**, 88–95 (1992).
43. Wiebers, D. O. *et al.* Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* **362**, 103–110 (2003).
44. Griffin, M. D., Torres, V. E., Grande, J. P. & Kumar, R. Vascular expression of polycystin. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **8**, 616–626 (1997).
45. Ibraghimov-Beskrovnaya, O. *et al.* Polycystin: in vitro synthesis, in vivo tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 6397–6402 (1997).
46. Lumiaho, A. *et al.* Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **38**, 1208–1216 (2001).
47. Leier, C. V., Baker, P. B., Kilman, J. W. & Wooley, C. F. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* **100**, 683–688 (1984).
48. Alvaro, D. *et al.* Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree. *World J. Gastroenterol. WJG* **12**, 3537–3545 (2006).

49. Sherstha, R. *et al.* Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology*. *Baltimore Md* **26**, 1282–1286 (1997).
50. Torres, V. E. *et al.* Hepatic venous outflow obstruction in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **5**, 1186–1192 (1994).
51. Vlak, M. H., Algra, A., Brandenburg, R. & Rinkel, G. J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* **10**, 626–636 (2011).
52. Vernooij, M. W. *et al.* Incidental findings on brain MRI in the general population. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1821–1828 (2007).
53. Kassell, N. F., Torner, J. C., Jane, J. A., Haley, E. C. & Adams, H. P. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J. Neurosurg.* **73**, 37–47 (1990).
54. Kassell, N. F. *et al.* The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J. Neurosurg.* **73**, 18–36 (1990).
55. Rinne, J., Hernesniemi, J., Puranen, M. & Saari, T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery* **35**, 803–808 (1994).
56. Brown Jr, R. D. & Broderick, J. P. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* **13**, 393–404 (2014).
57. Kissela, B. M. *et al.* Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke J. Cereb. Circ.* **33**, 1321–1326 (2002).
58. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1344–1350 (1999).
59. Ronkainen, A. *et al.* Familial intracranial aneurysms. *Lancet* **349**, 380–384 (1997).
60. Alg, V. S., Sofat, R., Houlden, H. & Werring, D. J. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology* **80**, 2154–2165 (2013).

61. Gieteling, E. W. & Rinkel, G. J. E. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J. Neurol.* **250**, 418–423 (2003).
62. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1725–1733 (1998).
63. Sonobe, M., Yamazaki, T., Yonekura, M. & Kikuchi, H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke J. Cereb. Circ.* **41**, 1969–1977 (2010).
64. Juvela, S., Porras, M. & Poussa, K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J. Neurosurg.* **93**, 379–387 (2000).
65. Juvela, S., Porras, M. & Poussa, K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J. Neurosurg.* **108**, 1052–1060 (2008).
66. UCAS Japan Investigators *et al.* The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2474–2482 (2012).
67. Lee, E. J. *et al.* Rupture rate for patients with untreated unruptured intracranial aneurysms in South Korea during 2006-2009. *J. Neurosurg.* **117**, 53–59 (2012).
68. Phillips, L. H., Whisnant, J. P., O’Fallon, W. M. & Sundt, T. M. The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology* **30**, 1034–1040 (1980).
69. Pirson, Y., Chauveau, D. & Torres, V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **13**, 269–276 (2002).
70. Rincon, F., Rossenwasser, R. H. & Dumont, A. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States. *Neurosurgery* **73**, 217–222; discussion 212–213 (2013).
71. Rinkel, G. J. E. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol.* **4**, 122–128 (2005).
72. Schwartz, R. B., Tice, H. M., Hooten, S. M., Hsu, L. & Stieg, P. E. Evaluation of cerebral aneurysms with helical CT: correlation with conventional angiography and MR angiography. *Radiology* **192**, 717–722 (1994).

73. Grobner, T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 1104–1108 (2006).
74. Marckmann, P. *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis: Suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 2359–2362 (2006).
75. Amet, S. *et al.* Incidence of nephrogenic systemic fibrosis in patients undergoing dialysis after contrast-enhanced magnetic resonance imaging with gadolinium-based contrast agents: the Prospective Fibrose Néphrogénique Systémique study. *Invest. Radiol.* **49**, 109–115 (2014).
76. Gibbs, G. F., Huston, J., Bernstein, M. A., Riederer, S. J. & Brown, R. D. 3.0-Tesla MR angiography of intracranial aneurysms: comparison of time-of-flight and contrast-enhanced techniques. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **21**, 97–102 (2005).
77. Gibbs, G. F., Huston, J., Bernstein, M. A., Riederer, S. J. & Brown, R. D. Improved image quality of intracranial aneurysms: 3.0-T versus 1.5-T time-of-flight MR angiography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **25**, 84–87 (2004).
78. Brinjikji, W. *et al.* Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **32**, 1071–1075 (2011).
79. Williams, L. N. & Brown, R. D. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol. Clin. Pract.* **3**, 99–108 (2013).
80. Chapman, A. B. *et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* (2015). doi:10.1038/ki.2015.59
81. Rozenfeld, M. N. *et al.* Should Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Be Screened for Cerebral Aneurysms? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* (2013). doi:10.3174/ajnr.A3437
82. Kanaan, N., Devuyst, O. & Pirson, Y. Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 455–465 (2014).
83. Perrone, R. D., Ruthazer, R. & Terrin, N. C. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **38**, 777–784 (2001).

84. Yoo, D. J., Agodoa, L., Yuan, C. M., Abbott, K. C. & Nee, R. Risk of intracranial hemorrhage associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients with end stage renal disease. *BMC Nephrol.* **15**, 39 (2014).

## **Annexe : Formulaire électronique**

Dépistage des anévrismes cérébraux

Vous avez accepté de participer à une enquête de pratiques sur le dépistage des anévrismes cérébraux dans la polykystose rénale, et nous vous en remercions. Merci de prendre quelques instants pour répondre aux questions suivantes.

Faut-il proposer une angio-IRM cérébrale (ARM) de référence à tous les patients polykystiques ?

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

### **Un dépistage ciblé tenant compte d'éléments liés au patient**

#### **Faut il :**

#### **Proposer une angio-IRM cérébrale avant une chirurgie cardiaque ou aortique**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

#### **Proposer une angio-IRM cérébrale avant une chirurgie hépatique (hépatectomie partielle, greffe)**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

#### **Proposer une angio-IRM cérébrale avant une néphrectomie**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

#### **Proposer une angio-IRM cérébrale dans le cadre d'un bilan pré-greffe rénale**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

#### **Proposer une angio-IRM cérébrale en prévision, ou à la découverte, d'une grossesse**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

**Proposer une angio-IRM cérébrale dans le cadre d'une profession ou d'une activité à risque**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

**Proposer une angio-IRM cérébrale en cas de tabagisme actif**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

**Proposer une angio-IRM cérébrale en cas d'hypertension artérielle sévère mal contrôlée**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

**Proposer une angio-IRM cérébrale en cas de céphalées récurrentes d'allure migraineuse**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

Un dépistage ciblé tenant compte d'antécédents survenus chez d'autres membres de la famille supposés atteints de polykystose

Faut il :

**Proposer une angio-IRM cérébrale en cas d'antécédent familial de rupture d'anévrisme**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

**Proposer une angio-IRM cérébrale en cas d'antécédent familial de mort subite**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

**Proposer une angio-IRM cérébrale en cas d'antécédent familial d'accident vasculaire cérébral à un âge jeune (< 65 ans)**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

**Proposer une angio-IRM cérébrale en cas d'antécédent familial d'accident vasculaire cérébral après 65 ans**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

**Proposer une angio-IRM cérébrale « de principe» chez un patient dont les parents ne sont pas atteints de polykystose (par exemple, mutation de novo)**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

**Proposer une angio-IRM cérébrale « de principe» chez un patient dont les antécédents familiaux ne sont pas connus**

Pas du tout approprié - Peu utile – Neutre - Approprié – Indispensable

Cas particuliers

Si l'IRM proposée ne décèle aucun anévrisme, proposez vous une angio-IRM cérébrale de contrôle ?

Non

Oui, 10 ans plus tard

Oui, 5 ans plus tard

Oui, 3 ans plus tard

Si vous retenez l'indication d'une angio-IRM cérébrale de dépistage, y a-t-il un intérêt à proposer cet examen avant l'âge de 20 ans ? (indiquez le chiffre correspondant à votre réponse) :

Non		Oui		
1	2	3	4	5

Si vous retenez l'indication d'une angio-IRM cérébrale de dépistage, y a-t-il un intérêt à proposer cet examen après l'âge de 65 ans ? (indiquez le chiffre correspondant à votre réponse) :

Non		Oui		
1	2	3	4	5

Pour vous, est-ce que l'injection de produit de contraste (gadolinium, Dotarem®)?

Est indispensable, mais est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal sévère

Est indispensable et n'est pas contre-indiquée chez l'insuffisant rénal sévère

Est facultative

Je ne sais pas

Supposons que vous n'avez pas retenu l'indication d'un dépistage d'anévrisme chez un patient ; que faites vous si le patient demande une angio-IRM cérébrale de dépistage ?

Je la prescris systématiquement

J'essaie de le convaincre de son inutilité, mais la prescris si la demande est insistante

Je refuse

Supposons que vous n'avez pas retenu l'indication d'un dépistage d'anévrisme chez un patient ; quelles informations lui donnez vous sur le risque de rupture d'anévrisme ?

Aucune, car il est inutile de l'inquiéter

J'évoque tout de même systématiquement cette complication et la conduite à tenir en cas de signes évocateurs de rupture

J'évoque cette complication au cas par cas, en fonction de la demande du patient

Pour terminer, nous vous remercions d'apporter quelques éléments vous concernant :

Pensez vous que les collègues avec qui vous travaillez ont une politique de prescription des angio IRM dans la polykystose :

Similaire      Différente      Je ne sais pas

Combien de patients différents suivez-vous en consultation pour une polykystose rénale (file active) ?

Aucun - Moins de 10 - 10 à 49 - 50 à 99 - Plus de 100

Mode d'exercice principal

CHU CHG Privé associatif Privé libéral Organisme de recherche Interne  
Externe

Année de thèse d'exercice (ou année prévue de soutenance de thèse) : \_\_\_\_\_

Département d'exercice (ou pays) : \_\_\_\_\_

Si vous souhaitez être tenu au courant des résultats de cette enquête, ou si vous souhaitez une réponse à vos éventuelles suggestions, merci d'indiquer vos nom, prénom et adresse email afin que nous puissions vous les adresser.

Si vous le désirez, indiquez ici d'éventuels commentaires ou suggestions concernant cette enquête :

Les anévrismes cérébraux sont des manifestations extra-rénales fréquentes dans la polykystose rénale autosomique dominante, dont la complication principale, la rupture anévrismale, présente une grande sévérité. Les anévrismes peuvent être dépistés à partir d'angio-IRM (ARM) cérébrales sans injection de produit de contraste.

Une enquête des pratiques sur le dépistage des anévrismes a été conduite auprès de 420 néphrologues francophones qui ont répondu par email à un questionnaire sur leurs pratiques de prescription des ARM de dépistage. De plus, les patients polykystiques suivis en consultation à Necker ont fait l'objet d'une politique de dépistage ciblé et d'un suivi prospectif ; les résultats des ARM de dépistage et la survenue d'évènements neurologiques ont été surveillés.

Les pratiques de dépistage paraissent très hétérogènes parmi les néphrologues interrogés, en dehors de quelques indications consensuelles, comme en cas d'antécédent familial d'hémorragie méningée. La réalisation d'un dépistage ciblé permet de mettre en évidence un taux élevé d'anévrisme sur les examens de dépistage. Toutefois, les ruptures d'anévrismes surviennent essentiellement dans la population non ciblée par ce dépistage dans notre étude.

Le bénéfice du dépistage de ces anévrismes n'a jamais été étudié de façon prospective et contrôlée, et fait l'objet de recommandations basées sur des avis d'experts. Cette étude montre la nécessité d'évaluer à l'aide d'une étude contrôlée et randomisée le bénéfice d'un dépistage systématique par rapport à un dépistage ciblé des anévrismes dans cette population, et aidera à prévoir le taux d'évènement attendu pour déterminer le nombre de sujets à inclure.

Screening for intracranial aneurisms in autosomal polycystic kidney disease; assessment of the practice of French nephrologists and of the impact of a targeted screening.

Intracranial cerebral aneurisms (ICA) are a frequent extra-renal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Its main complication is subarachnoid haemorrhage, which is associated with a high morbidity and mortality. Aneurysms can be screened using time-of-flight magnetic resonance imagery (MRI) without gadolinium enhancement.

A web-based survey was conducted among 420 French-speaking nephrologists to determine the determinants of screening for ICA in ADPKD patients. Patients consulting for ADPKD at Necker hospital had a targeted ICA screening using MRI. They were followed-up prospectively for subarachnoid haemorrhage, and the results of the screening MRI, if performed, were recorded.

ICA screening practices were very heterogeneous among the nephrologists who participated to our study, apart from a few consensual indications such as in case of family history of subarachnoid haemorrhage. After targeted screening, the rate of aneurisms detected was high. However, subarachnoid haemorrhage occurred mostly in the population not targeted by this screening.

Benefits of ICA screening in ADPKD have never been evaluated with a prospective, controlled study, and systematic screening is not recommended according to expert opinions. This study shows the necessity to evaluate the benefits of systematic versus targeted screening of ICA in this population using a randomised controlled trial. It will help to predict the rate of events and therefore to determine the number of subjects to include in such study.

Service de Néphrologie Adulte. Hôpital Necker.

Faculté de Médecine Paris Descartes - 15, rue de l'école de médecine 75006 Paris

Mots-clés : Polykystose rénale autosomique dominante, Anévrismes intracrâniens, Dépistage, Angio-IRM cérébrale, Hémorragie méningée, Etude de pratiques.

Keywords : Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; Intracranial aneurisms; Screening ; Magnetic Resonance Imagery; Subarachnoid haemorrhage; Study of practices