

SYMPOSIUM DE MARSEILLE

DERNIÈRES AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE



■ Dr Stéphane BURTEY
Hôpital de la Conception, Marseille

Etudes de médecine à Marseille, Internat en 1993, Docteur en médecine et spécialisation en Néphrologie en 2000, Poste d'accueil INSERM de 2000 à 2002 et depuis 2002 CCA dans le service de néphrologie à Marseille. Centres d'intérêts professionnels les maladies génétiques rénales, la polykystose en particulier la néphrologie clinique.

La polykystose rénale autosomique dominante (PKD) est la plus fréquente des maladies génétiques rénales. Sa fréquence est de 1 personne atteinte pour 1000 dans la population générale. Elle représente 8% des causes d'insuffisance rénale chronique terminale en France. Malgré l'identification en 1993 et 1994 des deux gènes responsables de la PKD, la physiopathologie de la maladie reste obscure. Des questions aussi simples que : pourquoi des kystes rénaux ? pourquoi une telle variabilité d'expression phénotypique ? n'ont toujours pas de réponse.

Il n'existe pas de traitement spécifique de cette affection mais des études portant sur des modèles animaux nous apportent un message d'espoir pour l'avenir.

Dans cette présentation, je vais essayer de montrer ce que les dernières années nous ont apporté dans la compréhension de la PKD et d'ébaucher certaines voies thérapeutiques. Je finirai mon exposé par quelques considérations pratiques pour tenter de limiter la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

1. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE : LES NOUVEAUTES.

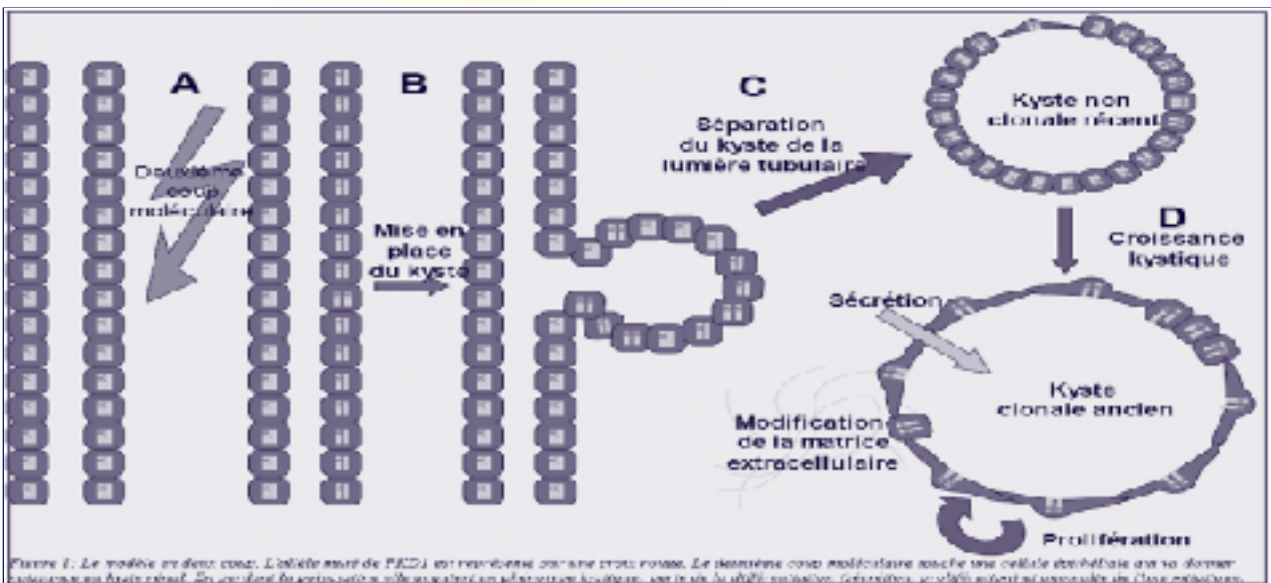
1.1 RAPPELS

La PKD est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. C'est à dire qu'il n'y a pas de saut de génération, la transmission est verticale. Le parent atteint a une chance sur deux de transmettre le gène muté à sa descendance. Deux gènes peuvent être mutés dans la PKD. Il s'agit de PKD1 et de PKD2. PKD1 est muté dans 85 % des cas et PKD2 dans 15 % des cas. Les formes les plus sévères sont celles liées à PKD1. L'âge moyen de survenue de l'insuffisance rénale chronique terminale est de 54 ans contre 74 ans pour celle liée à PKD2). La PKD se caractérise par le développement des kystes rénaux qui vont désorganiser l'architecture rénale normale et détruire progressivement le parenchyme rénal.

Le volume rénal et kystique est directement lié au risque de développer une insuffisance rénale chronique. L'histoire naturelle de la maladie est marquée par une grande variabilité d'expression clinique aussi bien entre les familles qu'à l'intérieur d'une famille. Cette variabilité est mal comprise. Il existe probablement le rôle de gènes modificateurs et d'événements environnementaux. Une autre particularité de la maladie est le caractère focal du développement des kystes rénaux.

Seuls 2% des néphrons (l'unité fonctionnelle du rein) vont donner naissance à des kystes. Un modèle permet de mieux comprendre cette variabilité. Ce modèle fait de la polykystose une maladie autosomique récessive à l'échelon cellulaire.

1.2 LE MODÈLE EN DEUX COUPS



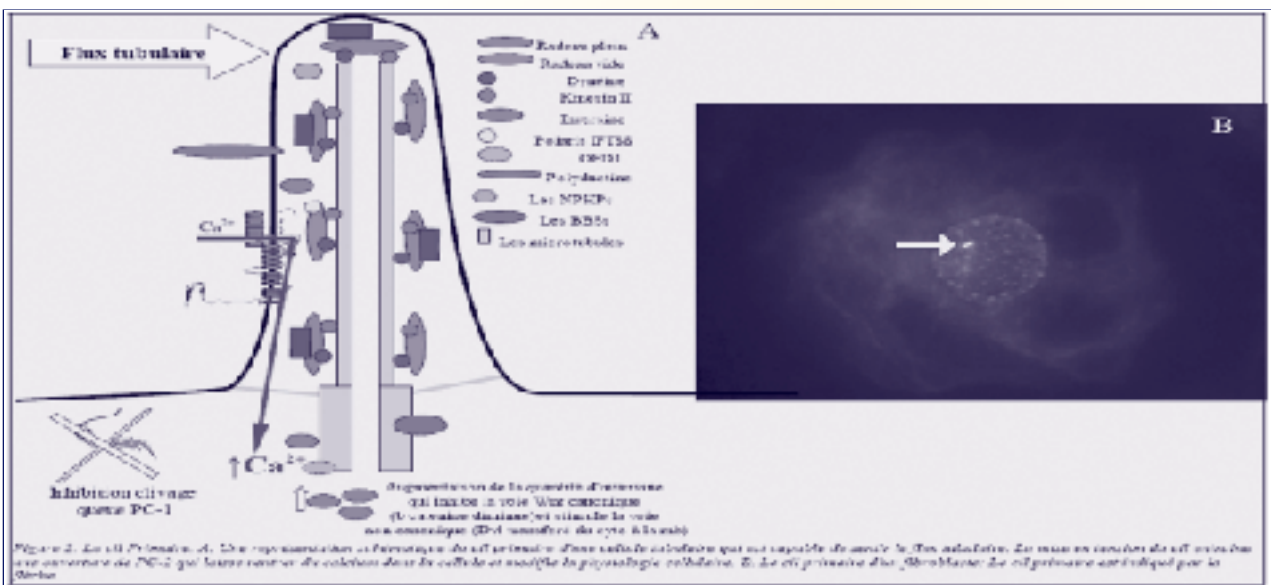
Il a été montré chez l'homme que les cellules d'un kyste proviennent d'une seule cellule qui a perdu l'allèle normal de PKD1 ou de PKD2. Pour qu'une cellule devienne kystique il faut que les deux copies du gène PKD2 ou PKD1 soient mutées (Figure 1). La fréquence de survenue des kystes dépend uniquement de la fréquence de survenue du deuxième coup moléculaire.

Il s'agit d'un phénomène aléatoire.

Ce modèle permet de comprendre la grande variabilité d'expression phénotypique de la PKD. Ce modèle a été soutenu par de nombreux modèles animaux. Il est probable que comme tout modèle simple, il ne rende pas

compte de tous les phénomènes responsables de la variabilité d'expression. Le deuxième coup moléculaire n'est pas forcément une mutation dans un gène mais pourrait être un autre phénomène aléatoire impliqué dans l'architecture rénale normale. Une question vient tout de suite à l'esprit. Pourquoi une cellule qui n'exprime plus la polycystine 1 ou 2 normale (produit protéique des gènes PKD1 et PKD2) devient-elle kystique ? Les années 2000 ont marqué l'entrée d'un nouvel acteur dans la physiopathologie de la PKD : Le cil primaire. La perte de PC-1 ou de PC-2 entraîne une anomalie de fonctionnement de cette organelle.

1.3 LE CIL PRIMAIRE



Le cil primaire est une structure cellulaire connue depuis plus de 100 ans. Il a longtemps été pensé qu'il s'agissait d'une structure vestigiale sans fonction.

Toutes les cellules à quelques exceptions près portent un cil primaire. Le cil primaire est un cil non motile (Figure 2). Il vient d'être montré que toutes les protéines dont les gènes sont mutés dans des maladies kystiques rénales sont présentes dans cette structure. La perte de ces protéines au niveau du cil primaire est responsable d'une dysfonction du cil. Il est à noter que l'arrivée du cil primaire dans le champs de la PKD est liée à l'étude de modèles animaux originaux comme *C. Elegans* (ver) et *Chlamydomonas* (Algue verte). Le cil primaire dans la cellule rénale est au contact du flux urinaire. C'est un récepteur capable de dire à la cellule : "il y a de l'urine qui s'écoule et

elle est de ce côté". La perte de fonction du cil est responsable d'une incapacité pour la cellule de savoir où est l'urine.

La perte de ce signal entraîne une perte de la différenciation cellulaire. Au lieu de réabsorber les électrolytes de l'urine, la cellule kystique sécrète du liquide permettant le "remplissage" du kyste. Elle recommence aussi à proliférer. Ces deux points sont importants pour la croissance des kystes. La perte de fonction du cil serait centrale pour le maintien d'un phénotype kystique.

Ce modèle ne suffit pas pour expliquer la mise en place du kyste rénal.

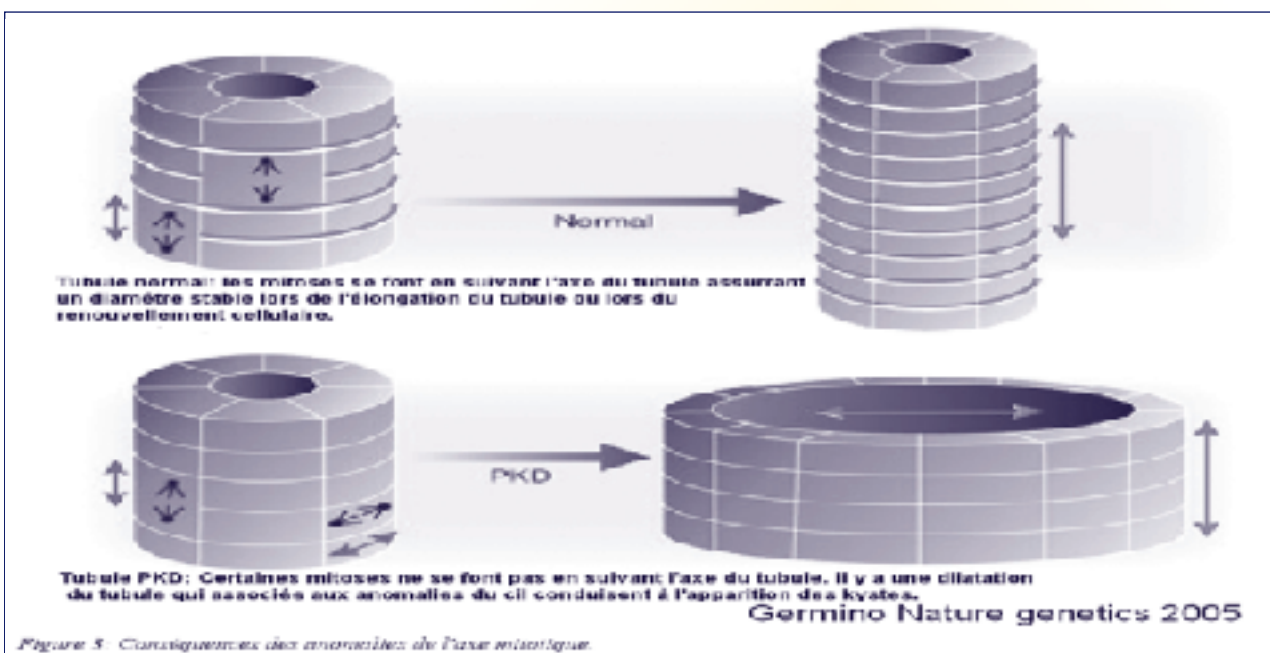
Le cil et à sa base le corps basal/centrosome, est une structure qui joue un rôle important dans la mise en place de l'axe de la mitose.

1.4 LES ANOMALIES DE L'AXE MITOTIQUE

La mitose permet d'obtenir à partir d'une cellule, deux cellules. C'est un phénomène capital pour le renouvellement cellulaire. Il est important que la division se fasse de façon coordonnée au niveau cellulaire mais aussi au niveau de l'organe. Il existe dans les maladies kystiques rénales une anomalie de la mise en place de l'axe mitotique. Pour que le tubule rénal conserve son architecture, il est indispensable que les cellules se divisent toutes en suivant le même axe antéro-postérieur par exemple. Si une cellule se met à se diviser dans un autre axe, par exemple droite-gauche, il y aura une anomalie de la mise en place de la cellule avec le risque d'une dilatation tubulaire (Figure 3). L'anomalie de mise en place de l'axe mitotique peut

être responsable d'une "faiblesse" du tubule. Comme dans un tissage, si un fil de trame est coupé, il y a une fragilité locale et le tissu se déchirera à ce niveau, de la même façon, au niveau du tubule rénal, si une division ne se fait pas selon un axe satisfaisant, il y aura une fragilité localisée pouvant être responsable de l'apparition d'un kyste.

Il s'agit d'un modèle qui est soutenu par de nombreux travaux expérimentaux. Il reste à savoir quel est le rôle de PKD1 et PKD2 dans la mise en place de l'axe mitotique. Cette voie de recherche est particulièrement intéressante pour comprendre la physiopathologie de la mise en place initiale du kyste rénal.



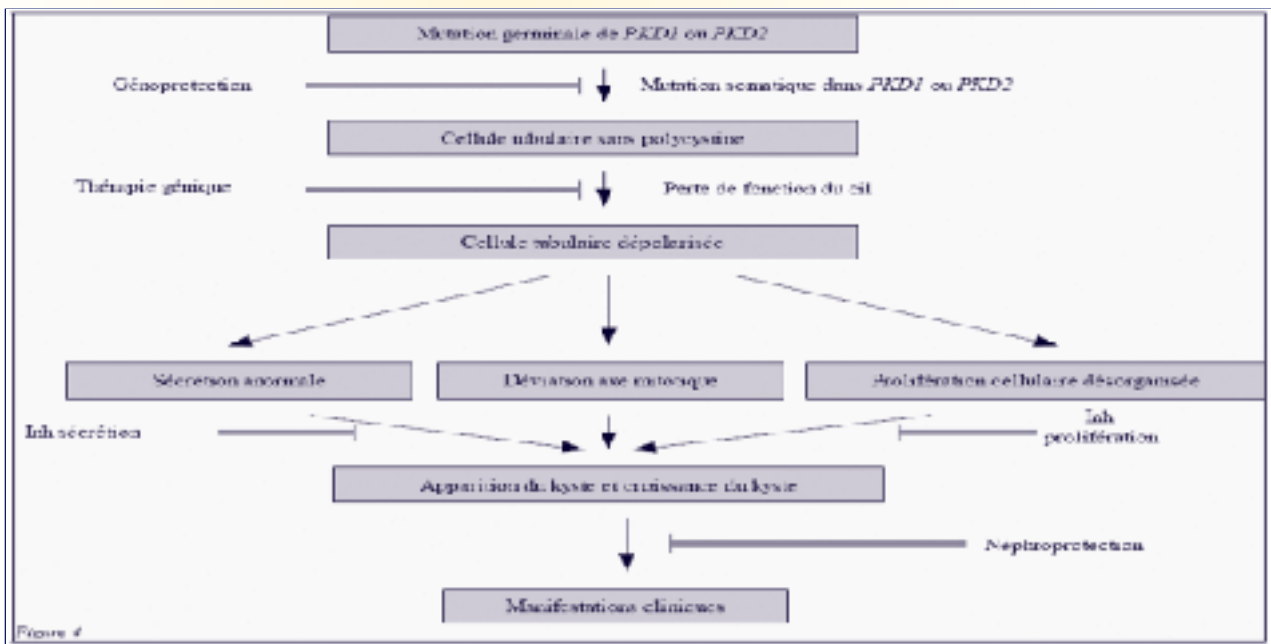
1.5 UN MODÈLE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET LES VOIES THÉRAPEUTIQUES

Dans la figure 4 nous proposons un modèle de mise en place des kystes dans la PKD avec les différents sites d'interventions thérapeutiques. La cellule tubulaire qui porte la mutation de PKD1 ou PKD2 subit un deuxième coup moléculaire qui est responsable de la perte d'expression de la polycystine normale. La conséquence est une anomalie de la fonction du cil primaire/centrosome.

Cette perte de fonction est responsable d'une dédifférenciation cellulaire et d'anomalies du plan de division mitotique.

Les cellules vont s'organiser de façon anarchique, proliférer et se mettre à sécréter, conduisant à la mise en place du kyste et à la croissance kystique.

L'apparition des kystes et leur croissance vont conduire à l'apparition des signes cliniques.



2. QUELLES SONT LES VOIES THÉRAPEUTIQUES ÉMERGEANTES ?

Les pistes thérapeutiques innovantes de découvertes récentes sont des voies qui agissent sur la croissance des kystes, soit en limitant la sécrétion soit en contrôlant la prolifération. La néphroprotection sera abordée dans le chapitre "En pratique".

Le contrôle de la prolifération et le contrôle de la sécré-

tion sont des voies finales communes de la croissance kystique. Les drogues utilisées dans la PKD pourraient l'être dans d'autres maladies kystiques rénales.

Nous présenterons ici les résultats dans des modèles animaux qui justifient la réalisation d'essais chez l'homme à plus ou moins brèves échéances.

2.1 LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS V2 DE L'HORMONE ANTIDIURÉTIQUES

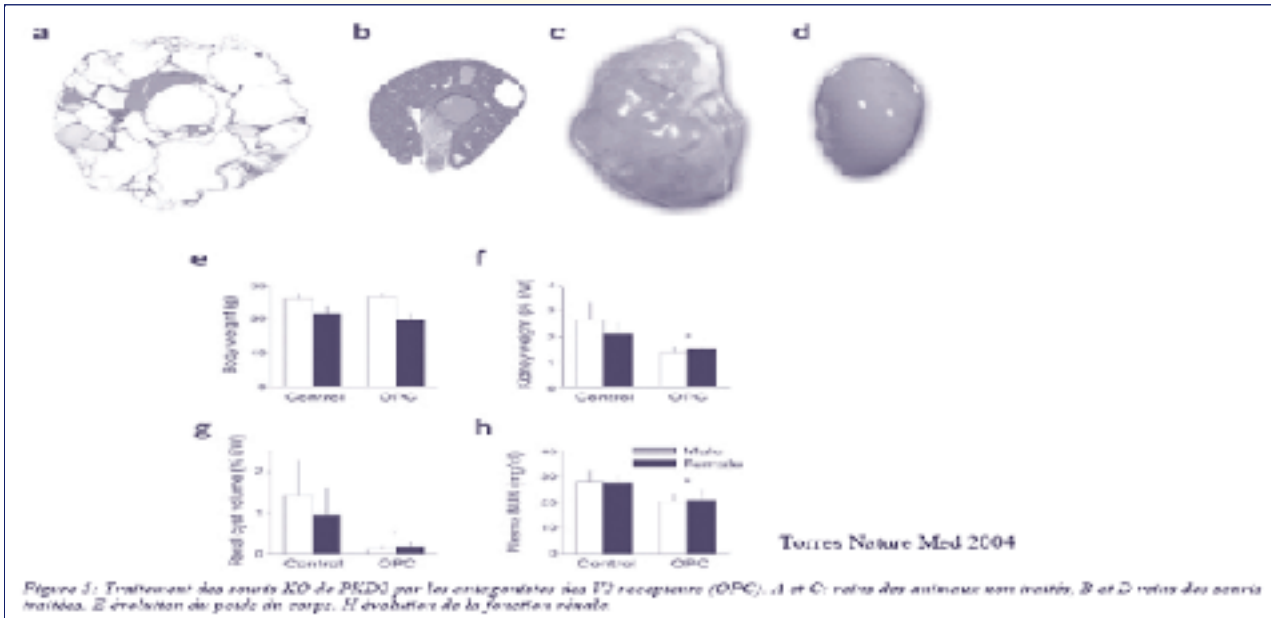
Il s'agit de molécules qui sont utilisées pour éliminer l'excès d'eau présent dans le corps (aquaretiques) quand il y a un excès d'hormones antidiurétiques en particulier dans l'insuffisance cardiaque sévère ou les cirrhoses hépatiques. Les cellules épithéliales kystiques expriment de façon abondante le récepteur (V2R) à cette hormone et répondent de façon particulière à cette hormone en proliférant de façon anormale et probablement en sécrétant

dans le kyste de façon excessive de l'eau. Un de ces inhibiteurs a été testé dans tous les modèles de maladies kystiques rénales: néphronophtose, polykystose rénale récessive et polykystose rénale autosomique dominante. Les résultats sont identiques dans tous ces modèles. Dans un modèle de PKD (souris invalidée pour le gène PKD2), qui est actuellement le meilleur modèle de PKD murin, il a été montré que l'utilisation de cette molécule

prévenait le développement des kystes et l'apparition de l'insuffisance rénale (Figure 5).

Il s'agit d'une voie prometteuse de traitement de l'atteinte

rénale des maladies kystiques. Un essai thérapeutique est actuellement en cours pour tester l'efficacité de cette drogue chez l'homme.

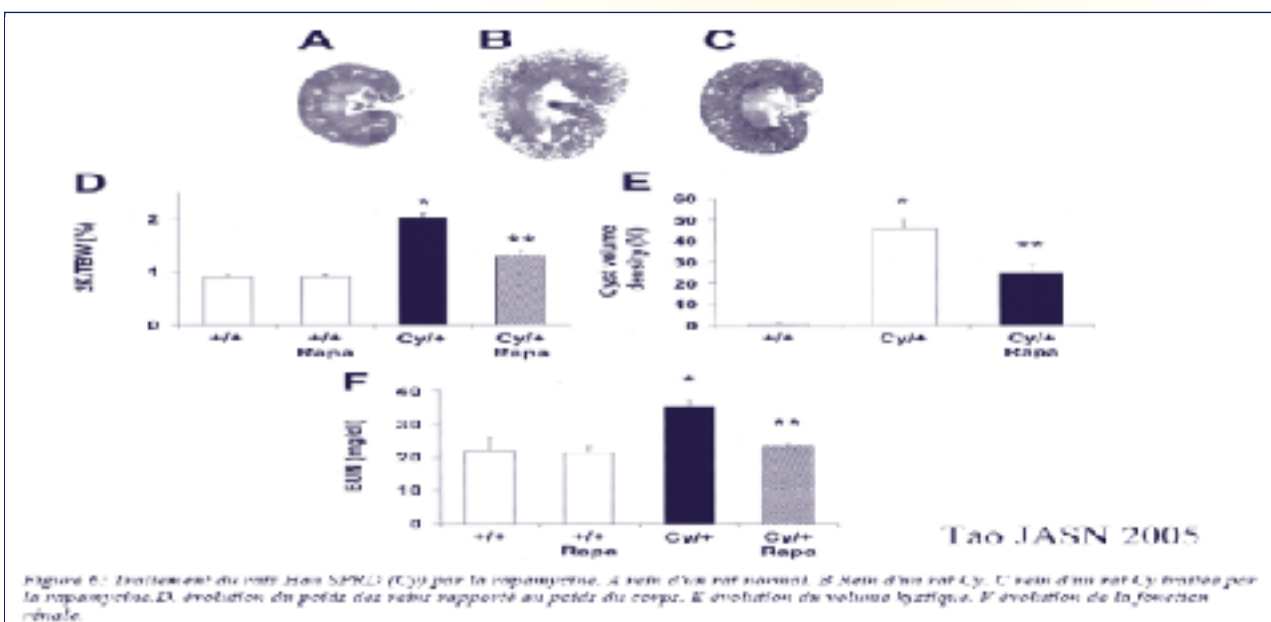


2.2 LA RAPAMYCINE

Il s'agit d'une drogue immunosuppressive largement utilisée en transplantation d'organes depuis plusieurs années. C'est une molécule qui limite la prolifération des cellules épithéliales. Elle peut dans certaines conditions aggraver la néphrotoxicité de certains médicaments.

Il vient d'être montré dans un modèle de PKD chez le rat que cette drogue pouvait contrôler la progression de la

croissance des kystes et prévenir la progression de l'insuffisance rénale (Figure 6). Il est probable que cette molécule soit un traitement d'avenir dans la PKD. Il est indispensable de s'assurer que l'utilisation de cette drogue est sûre chez l'homme et en particulier chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante.



2.3 LES INHIBITEURS DES CASPASES

Dans les reins des sujets polykystiques, il y a un excès d'apoptose, c'est à dire de mort cellulaire, de façon parallèle à un excès de prolifération. Ce phénomène n'existe pas dans les autres causes d'insuffisance rénale chronique. Il a été proposé pour limiter la progression de l'insuffisance rénale dans la PKD de limiter l'apoptose. Ceci est possible grâce à des molécules qui inhibent les média-

teurs cellulaires de la mort cellulaire : les caspases. Récemment un inhibiteur des caspases a permis de contrôler l'apoptose et la progression de l'insuffisance rénale dans un modèle de PKD.

C'est une voie particulièrement intéressante mais qui là aussi doit faire la preuve de son innocuité et de sa bonne tolérance chez l'homme.

2.4 LA SOMATOSTATINE

Il s'agit d'une hormone qui bloquerait la sécrétion de liquide par l'épithélium kystique. Elle éviterait la croissance kystique en évitant le remplissage du kyste. Un essai vient d'être réalisé en utilisant cette molécule chez l'homme. Il semble que ce médicament puisse ralentir l'augmentation du volume kystique sur six mois.

Les résultats de ce tout petit essai doivent être confirmés par la réalisation d'essais de plus grande envergure et de plus longue durée.

Il s'agit d'une voie intéressante dont l'efficacité doit être confirmée.

Ces quelques exemples montrent que la recherche et l'utilisation de modèles animaux pertinents permettent d'identifier de nouvelles voies thérapeutiques. Ils envoient un message d'espoir pour le traitement de la PKD. Si ces molécules apportent un véritable espoir, il est indispensable de s'assurer de leur efficacité et de leur bonne tolérance chez les patients porteurs de polykystoses rénales autosomiques. Cette étape essentielle pour la sécurité des patients ne peut se faire qu'à travers la réalisation de larges essais randomisés en double aveugles et prospectifs.

3. EN PRATIQUE

En attendant les résultats de ces essais thérapeutiques chez l'homme, il existe dans la littérature des résultats à prendre en compte pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique de façon efficace.

Les mesures que je vais citer pour beaucoup ne sont que

des extrapolations à partir d'essais chez l'animal et n'ont pas été évaluées de façon systématique chez l'homme.

La seule mesure qui limite clairement la progression de l'IRC chez l'homme est le contrôle tensionnel.

3.1 QUELQUES RÈGLES HYGIÉNODIÉTÉTIQUES

● Limiter l'apport en caféine

La caféine est responsable d'une augmentation des taux d'AMPc dans les cellules épithéliales. L'efficacité des antagonistes des V2R passe par la limitation de l'augmentation du taux d'AMPc dans les cellules épithéliales kystiques. Un apport en caféine dans l'alimentation d'animaux polykystiques accélère la croissance kystique et la progression de l'insuffisance rénale chronique. Il semble raisonnable de limiter l'apport en caféine chez les patients polykystiques en particulier insuffisants rénaux

3.1.2 EVITER L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE (RA>22 MMOL/L)

Il a été montré chez le rat polykystique que la correction de l'acidose métabolique (baisse du taux de bicarbonates dans le sang) permet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Il est licite de proposer chez les patients polykystiques insuffisants rénaux de s'assurer que l'acidose métabolique est bien corrigée.

3.1.3 EVITER LA PRISE DE CRÉATINE

La prise de créatine chez le rat polykystique aggrave la vitesse de progression de l'insuffisance rénale. Il faut proscrire ce complément alimentaire chez les polykystiques.

3.1.4 TRAITER L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE (STATINES)

L'utilisation des statines chez des animaux polykystiques ralentit la vitesse de progression de l'insuffisance rénale. La prescription de ces molécules chez les patients polykystiques qui présentent une hypercholestérolémie semble licite au vu de la sécurité de cette classe thérapeutique.

3.2 L'ARRÊT DU TABAC

Le tabac est un facteur de progression de l'insuffisance rénale chronique dans toutes les néphropathies et dans la polykystose rénale autosomique dominante. Il est indispensable de lutter contre le tabagisme de façon active chez les patients présentant cette affection.

3.3 LE CONTRÔLE DE LA TA

Les patients polykystiques présentent une hypertension artérielle qui est souvent précoce et sévère. Il est indispensable de la dépister de façon précoce et systématique chez tous les patients à risque de polykystose rénale autosomique dominante. Son traitement permet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique et permet d'éviter l'apparition de l'hypertrophie du ventricule gauche. La drogue à utiliser est un bloqueur du système rénine-angiotensine aldostérone (Inhibiteur de l'enzyme de conversion, ou sartans). Cette classe thérapeutique permet de ralentir la vitesse de progression de l'insuffisance rénale chronique. L'efficacité d'un double blocage est le thème d'un essai récemment débuté aux Etats-Unis d'Amérique. L'objectif tensionnel est de 125/80 mmHg. Le contrôle tensionnel passe aussi par des mesures hygiéno-diététiques simples comme la perte de poids, le régime pauvre en sel, l'exercice physique.

4. CONCLUSION

La polykystose rénale autosomique dominante est une affection grave qui est un problème de santé publique. La recherche explore de nouveaux champs physiopathologiques qui vont permettre de mieux comprendre cette affection. Une meilleure connaissance de la genèse de cette maladie devrait permettre de développer de nouveaux outils thérapeutiques. L'utilisation de modèles animaux pertinents a permis d'identifier des drogues qui apportent un espoir certain pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique.

Il est indispensable de vérifier l'innocuité de molécules qui seront prises pendant plusieurs années par les patients. Ceci ne peut être réalisé qu'avec la collaboration des patients et leur participation à des essais thérapeutiques de grande rigueur méthodologique garants de sécurité et d'efficacité.

En attendant les résultats de ces recherches, le contrôle tensionnel et l'arrêt du tabac sont les deux points capitaux pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique dans la PKD.

Nous remercions bien sincèrement les nombreux adhérents qui ont tenu à soutenir notre action en faveur de la recherche tout au long de l'année 2005 et plus particulièrement ceux qui l'ont fait dans des moments douloureux.

Certaines familles ont réussi à entraîner leurs amis et proches

dans cet élan de solidarité, notamment en Aquitaine, de façon extraordinaire.

D'autres, isolés, ont réussi à monter des opérations fructueuses pour l'AIRG.

Enfin beaucoup d'entreprises doivent également être vivement remerciées pour leur soutien financier..

MERCI A TOUS ET CONTINUONS LE COMBAT !