

Actualités dans la Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKD)

HÉTÉROGÉNÉITÉ CLINIQUE DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE

La sévérité clinique de la PKAD est très variable, aussi bien sur le plan interfamilial qu'intrafamilial. La première explication à cette hétérogénéité est d'origine génique, les mutations de PKD1 étant globalement beaucoup plus sévères que celles de PKD2. L'étude épidémiologique du Newfoundland [1] a permis de mieux caractériser ces différences. Pour PKD1, l'âge médian de recours au traitement antihypertenseur est 46 ans, de maladie rénale chronique stade III, de 50 ans, d'insuffisance rénale terminale de 53 ans et de décès 67 ans. Pour PKD2, l'âge médian de recours au traitement antihypertenseur est 51 ans, de maladie rénale chronique stade III de 66 ans et de décès 71 ans. L'insuffisance rénale terminale est très rare. Un enseignement de cette étude est, qu'en dépit d'une maladie rénale chronique moins sévère, les patients atteints d'une mutation de PKD2 ont une maladie hypertensive précoce et une espérance de vie altérée. Il paraît donc essentiel que ces patients soient dépistés et traités précocement. En outre, cette étude de population trouve une prévalence de PKD2 plus élevée que celle décrite dans les études cliniques (29% versus 15%), la prévalence de PKD1 étant probablement surestimée dans les études cliniques du fait de sa plus grande sévérité.

DIAGNOSTIC ÉCHOGRAPHIQUE (CF. TABLEAU)

Chez les apparentés d'un sujet atteint, le diagnostic de PKAD repose en pratique clinique sur la réalisation d'une échographie rénale. En 1994, Ravine et al ont établis des critères de diagnostic échographique chez les sujets porteurs d'une

mutation de PKD1. Néanmoins, ces critères ne sont pas applicables dans les familles atteintes d'une mutation de PKD2. Cela pose problème dans la mesure où l'on ne connaît généralement pas le génotype des patients. Récemment, Pei et al ont donc proposé de nouveaux critères rendant compte des 2 types de PKAD. Pour la tranche d'âge de 15 à 39 ans, on affirme le diagnostic si l'on trouve 3 kystes ou plus (uni- ou bilatéraux). Entre 40 et 59 ans, il faut trouver au moins deux kystes de chaque côté. On ne peut éliminer formellement le diagnostic que si l'on trouve moins de 2 kystes après l'âge de 40 ans. Ces critères assurent une valeur prédictive positive et négative de 100% et sont applicables à tous les patients quelque soit leur génotype. Ces nouveaux critères montrent donc que ce n'est qu'à 40 ans que l'on peut éliminer formellement le diagnostic en l'absence de kystes à l'échographie chez un sujet à risque appartenant à une famille de PKD. La place de l'IRM dans le diagnostic des sujets à risque (par exemple avant un don de rein à un apparenté atteint) quand l'échographie ne permet pas de trancher reste à préciser.

CORRÉLATIONS GÉNOTYPE/PHÉNOTYPE

On sait depuis plus de dix ans que la maladie rénale associée à PKD1 est plus sévère (âge médian d'arrivée en IRT de 55 ans) que la maladie rénale associée à PKD2 (âge médian d'arrivée en IRT de 74 ans).

Récemment, Barua et al ont montré que l'histoire familiale était prédictive du gène muté: la présence d'un membre atteint de la famille arrivant en IRT avant l'âge de 55 ans est très prédictive d'une mutation de PKD1 (valeur prédictive positive 100%, sensibilité 72%); en revanche, la pré-

sence d'un membre atteint de la famille conservant une fonction rénale suffisante ou atteignant l'insuffisance rénale terminale après l'âge de 70 ans est très prédictive d'une mutation de PKD2 (valeur prédictive positive 100%; sensibilité 74%). Ces données peuvent permettre d'orienter l'analyse génétique et de faciliter l'interprétation du dépistage par échographie des sujets à risque (avant un don de rein par exemple). Rappelons cependant que la recherche de mutations dans les gènes PKD1 et PKD2 reste difficile et se fait en France uniquement dans le laboratoire du CHU de Brest (Pr Fercé).

TRAITEMENTS « NON SPÉCIFIQUES »

Le traitement de l'hypertension artérielle est capital dans la PKD. Néanmoins, les cibles tensionnelles et le choix de molécules ne sont pas encore clairement établis. L'étude de phase III HALT-PKD tente de répondre en partie à ces questions. Il s'agit de déterminer si l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) est supérieure à un IEC seul pour prévenir (i) la progression du volume rénal chez les patients ayant une maladie rénale chronique stade I ou II, et (ii) la dégradation de la fonction rénale au stade III. En outre, cette étude comparera 2 cibles tensionnelles (110/75 vs 130/80 mmHg) aux stades I et II. Plus de 1000 patients ont été

recrutés pour un suivi prévu de 4 à 6 ans. Les résultats sont attendus en 2013.

TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES (FIG. PAGE SUIVANTE) 1. INHIBITEURS DE MTOR

En 2006, Shillingford et al ont montré que la voie de mTOR (mammalian target of rapamycin) était activée dans des cellules kystiques de patients et de modèles animaux de PKAD et surtout que la prise de sirolimus (= Rapamycine, antagoniste de mTOR) dans 2 modèles animaux de PKD inhibait la cystogénèse. Grâce à ce travail, deux études prospectives randomisées ont été réalisées et ont été publiées cet été dans le New England Journal of Medicine, l'une avec le sirolimus, l'autre avec l'everolimus. L'étude réalisée en Allemagne et en France avec l'everolimus concernait un peu plus de 400 patients avec des reins déjà assez volumineux (2000 ml de volume rénal total en moyenne) et une fonction rénale modérément altérée (DFG moyen 54ml/mn). Après 2 ans de traitement il n'y avait pas de différence significative pour la progression du volume rénal (par IRM) ni pour le déclin de la fonction rénale. De plus les effets secondaires étaient assez fréquents (fatigue, aphtes buccaux, baisse des plaquettes,...) Ces résultats négatifs sont bien sûr une déception. Les causes en sont probablement multiples et les recherches continuent sur le rôle de la voie mTOR dans la PKD.

Critères diagnostiques échographiques de la PKAD

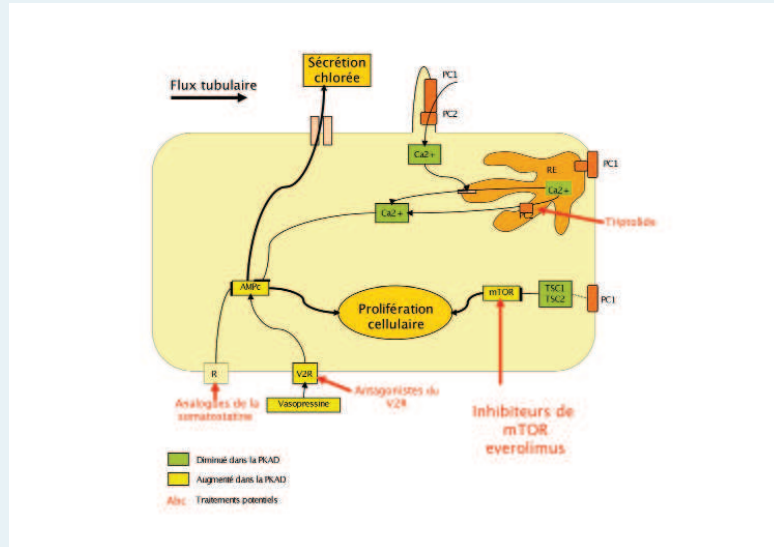
Age	Critères de diagnostic positif		Critères d'exclusion	
	Ravine	Pei	Ravine	Pei
15-29 ans	≥ 2 kystes, uni- ou bilatéraux	≥ 3 kystes, uni- ou bilatéraux	Exclusion impossible	Exclusion impossible
30-39 ans	≥ 2 kystes par rein			
40-59 ans		≥ 2 kystes par rein	< 2 kystes par rein	< 2 kystes par rein
≥ 60 ans	≥ 4 kystes par rein	≥ 4 kystes par rein		

Importance pour:

- Rassurer définitivement un membre de la famille
- le Don de rein à un apparenté



Pr B. Knebelmann,
Service de
Néphrologie
Adulte et Centre
de Référence sur
les Maladies Rénales Héréditaires (MARHEA),
Hôpital Necker,
Université Paris
Descartes, Paris.



2. ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

La somatostatine inhibe l'accumulation d'AMPc dans le foie et les reins et pourrait donc diminuer la cystogénèse. Un analogue de la somatostatine, l'octréotide, a pu diminuer la croissance des kystes hépatiques chez des rats PCK. En 2005, une étude randomisée contre placebo a évalué l'efficacité d'un traitement par octréotide poursuivi pendant 6 mois chez 12 patients PKAD. Le traitement a été bien toléré et on note une moindre augmentation du volume rénal dans le groupe sous octréotide. Récemment, une étude randomisée contre placebo a étudié l'effet d'un autre analogue de la somatostatine, le lanréotide, chez 54 patients ayant une maladie kystique hépatique, dont 32 atteints de PKD. A 24 semaines, on notait une diminution significative du volume hépatique chez les patients traités. De même, le volume rénal, évalué en objectif secondaire, diminuait significativement dans le groupe sous lanréotide. Il faudra attendre 2011 pour avoir les résultats d'une étude à plus long terme et évaluant à 3 ans l'efficacité d'une somatostatine à longue durée d'action sur le volume rénal de patients PKD ayant un DFG > 40 mL/min. Contrairement aux antagonistes de la vasopressine, les analogues de la somatostatine ont l'avantage de pouvoir agir à la fois sur le rein et le foie.

3. ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR DE LA VASOPRESSINE, V2R

Des antagonistes du V2R (Tolvaptan, laboratoire Otsuka) inhibent la cystogénèse dans des modèles animaux de polykystose rénale, possiblement en bloquant la production d'AMP cyclique dans les cellules rénales. Ces résultats prometteurs chez les animaux ont conduit à la mise en route d'essais cliniques chez l'homme. Un essai international de phase III, randomisé, en double aveugle contre placebo, est en cours chez 1500 patients (DFG \geq 60 mL/min) ; l'objectif primaire est l'évaluation du pourcentage de modification du volume rénal mesuré par IRM à 3 ans. Les résultats devraient être connus fin 2011. Et si boire beaucoup suffisait !? Un apport d'eau très important chez des rats PCK a eu un effet inhibiteur sur la kystogénèse, vraisemblablement via une inhibition de la sécrétion de vasopressine, mimant ainsi l'effet des antagonistes V2R. Deux études non randomisées de petite taille évaluent l'effet d'un apport en eau important chez des patients PKAD. Cependant, Il est trop tôt aujourd'hui pour recommander un volume de diurèse minimal à atteindre chez les patients atteints de PKD. Thérapies au stade préclinique Ces dernières années ont vu apparaître de nombreux travaux de recherche sur la physiopatho-

logie de la PKD et les voies de signalisation impliquées dans la formation des kystes dans divers modèles animaux (souris, rat, poisson...) ou cellulaires. De nombreuses molécules semblent être actives pour réduire la progression des kystes chez la souris (Tritelide, antagonistes du TNF-alpha, inhibiteurs du canal Chlore CFTR, inhibiteurs de Raf kinase, de src kinase (bosutinib), des cyclines dépendantes kinases...). Certaines de ces molécules ont commencé à être testées chez l'homme en phase I/II. Les molécules prometteuses passeront alors aux essais cliniques de plus grande envergure destinés à montrer ou non leur réelle efficacité.

A n'en pas douter les prochaines journées de l'AIRG 2011 seront encore très riches en informations sur la PKD !

RÉFÉRENCES

Pei, Y., et al., Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(1): p. 205-12.
Ruggenenti, P., et al., Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2005. 68(1): p. 206-16.
Keimpema, L.V., et al., Lanreotide Reduces the Volume of Polycystic Liver: A Randomized, Double-Blind,

Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*, 2009.
Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, Kunzendorf U, Banas B, Hörl WH, Obermüller N, Arns W, Pavenstädt H, Gaedeke J, Büchert M, May C, Gscheidmeier H, Kramer S, Eckardt KU. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):830-40.

Watnick T, Germino GG. mTOR inhibitors in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):879-81.

van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, van Oijen MG, Hoffmann AL, Dekker HM, de Man RA, Drenth JP. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1661-8.e1-2.

Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, Kim B, King BF, Glockner J, Holmes DR 3rd, Rossetti S, Harris PC, LaRusso NF, Torres VE. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;21(6):1052-61.

Essais cliniques sur la PKD recensés sur le site du NIH : <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=pk>

