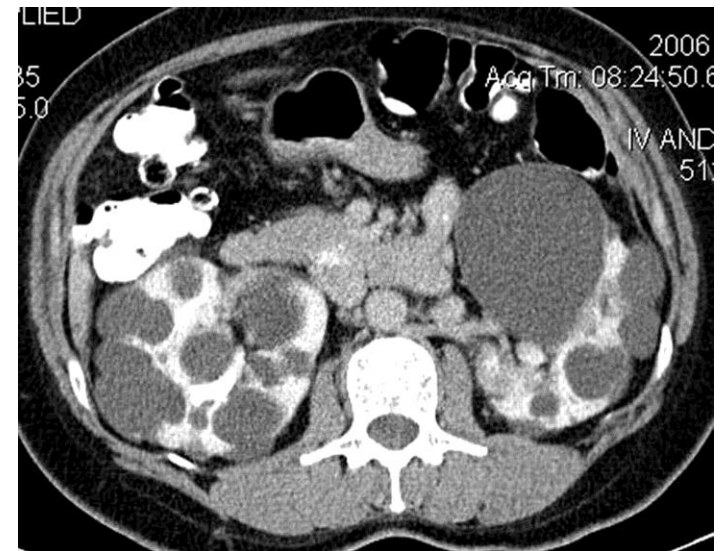


Update sur la polykystose autosomique dominante: une maladie fréquente en Valais

PD Dr. Daniel Teta
Médecin chef
Service de Néphrologie
Hôpital du Valais



Sion, le 11 juin 2015

Mes félicitations à Sion et au Valais



La maladie rénale chronique: une maladie fréquente

Dans le monde entier:

- 10-15 % de la population des pays industrialisés présente une MRC.
- 7% de la population présente une ↓ la FG .

Suisse:

- ~ 600 000 personnes en Suisse ↓ FG.
- Environ 4 000 patients traités par hémodialyse et 300 par dialyse péritonéale.
- 303 transplantations rénales en 2014
- 1300 patients en liste d'attente pour une transplantation



Sources: SVK et Swisstransplant

Polykystose rénale autosomique dominante

Adulte



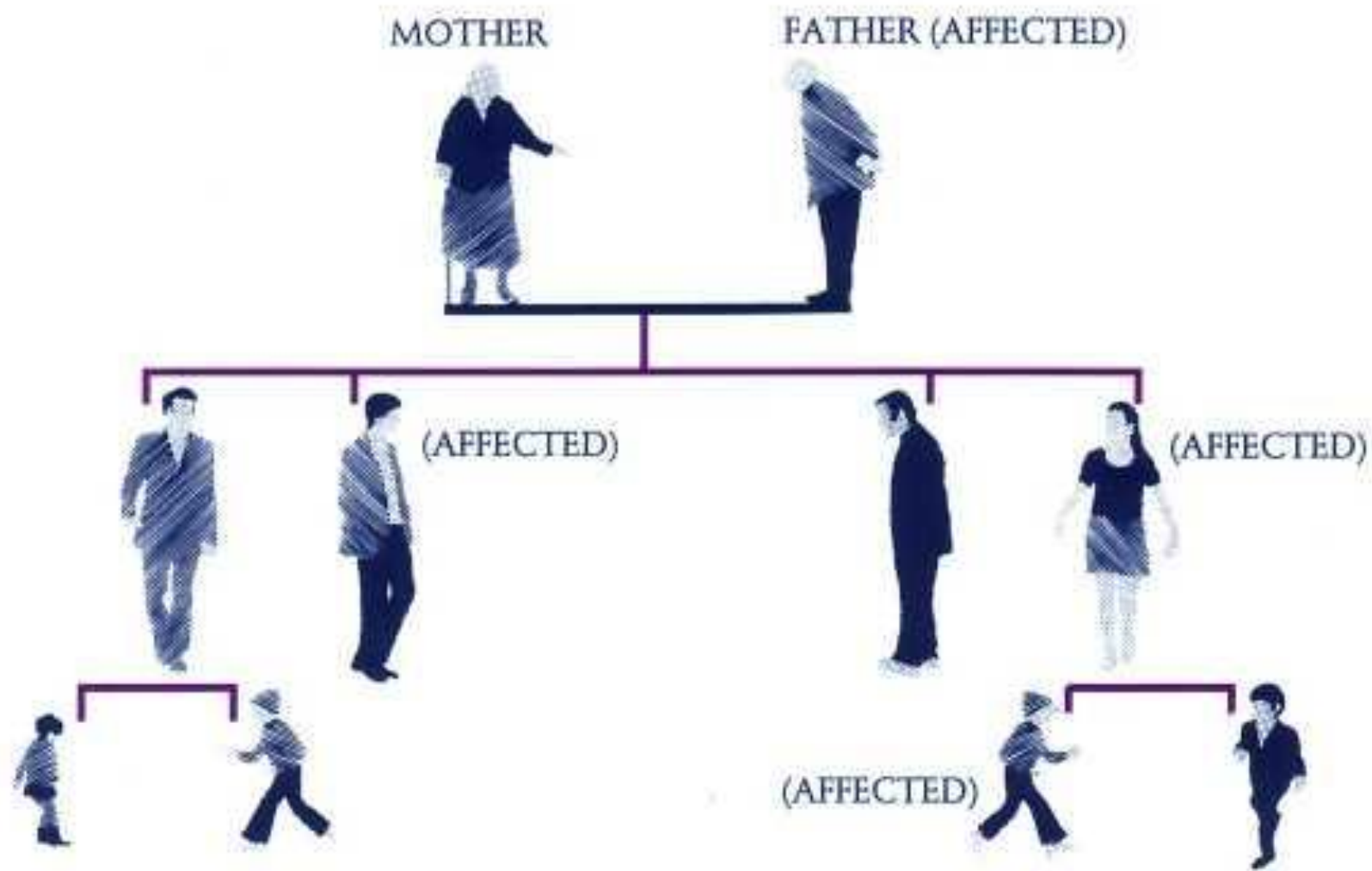
Rappel:

Incidence : 1:400 – 1:1000

3e cause de maladie rénale chronique

Forme la plus fréquente de maladie
Monogénique chez l'humain

2 gènes connus (PKD1 et PKD 2) codant pour
la polycystine 1 et la polycystine 2 avec de
nombreuses mutations connues.

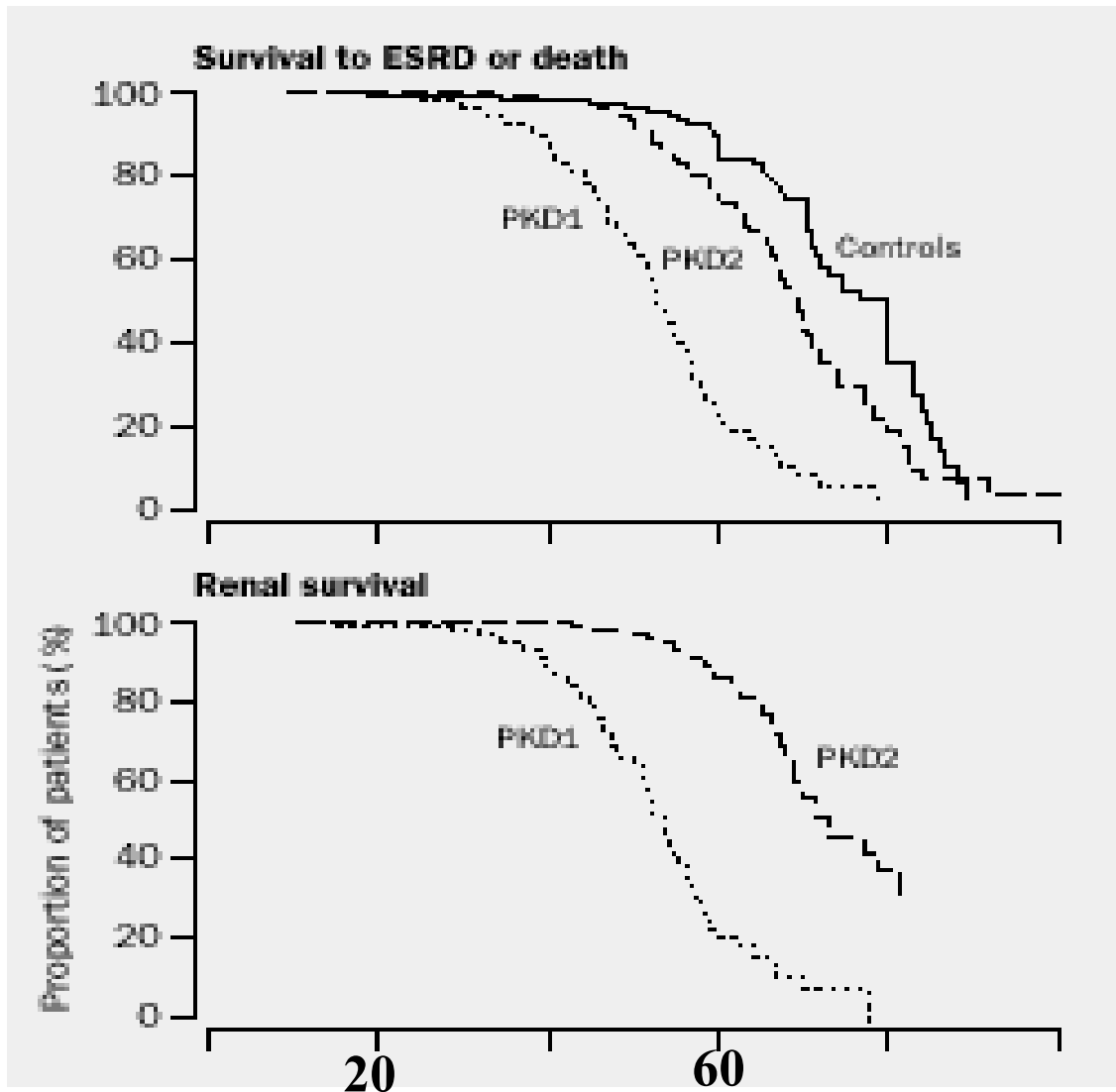


AN EXAMPLE OF HOW ADPKD IS INHERITED

Polykystose rénale: présentation clinique

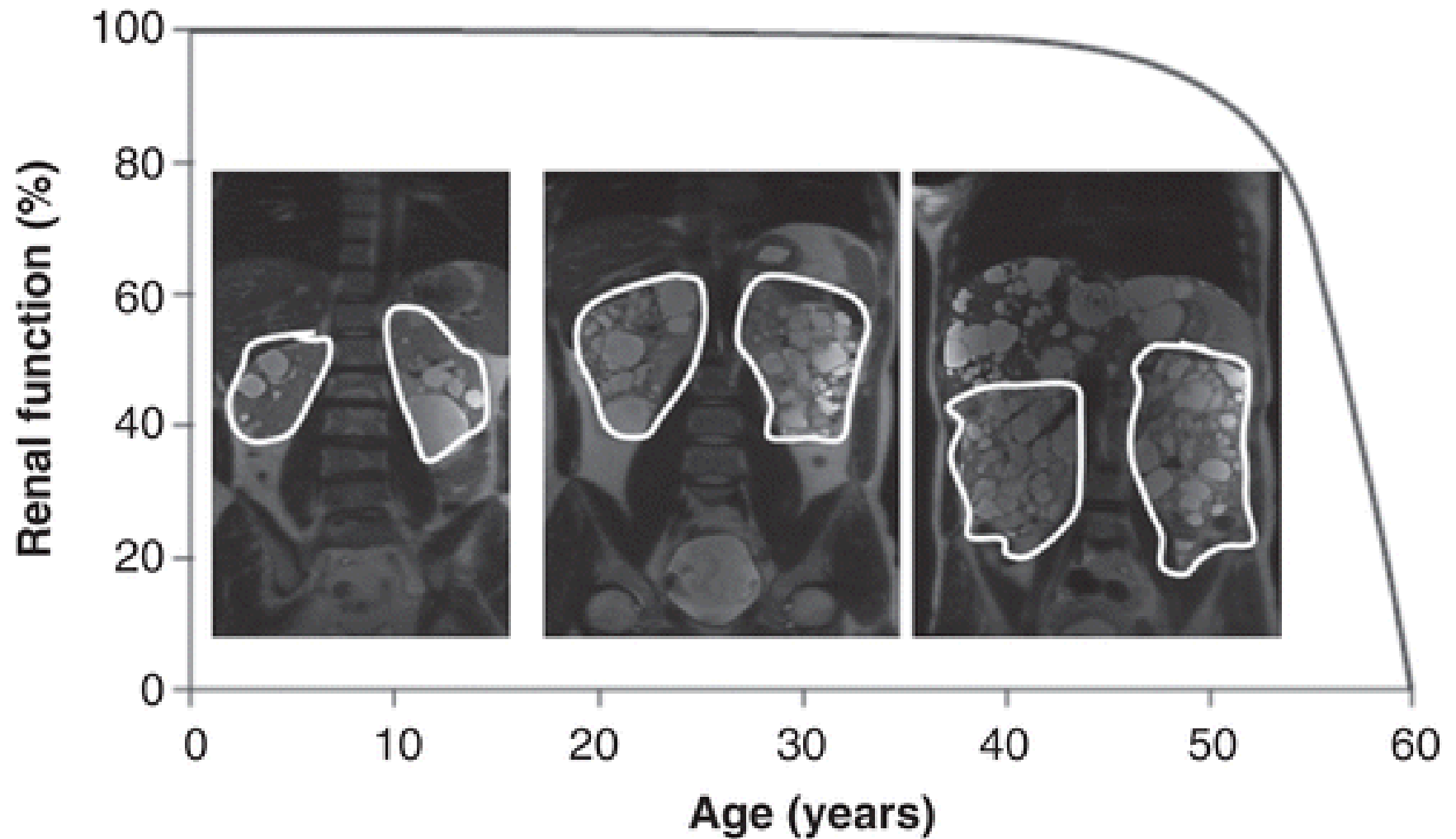
- Douleurs flancs
- Hématurie macroscopique
- Hémorragie kystique (douleurs flanc)
- Fièvre et douleurs flancs (Infections kystique)
- Protéinurie
- Néphrolithiase
- Hypertension d'apparition précoce
- Défaut de concentration urines
- Polyglobulie

Probabilités de survie en fonction du gène

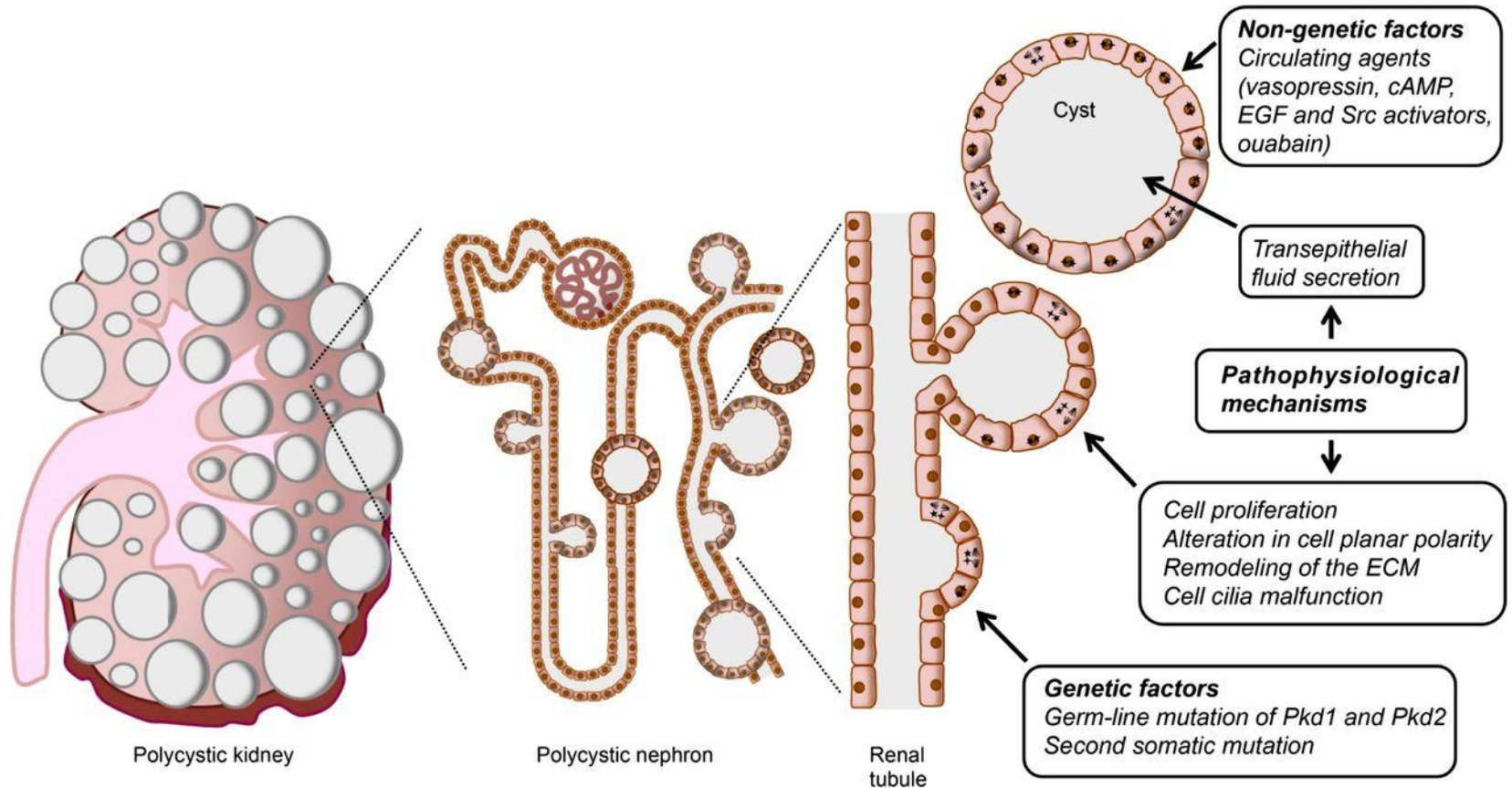


Hateboer et al, Lancet, 1999

Déclin FG est très tardif



Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): cysts derive from from epithelial cells of the renal tubules



Manifestations extrarénales



Kystes extra-rénaux

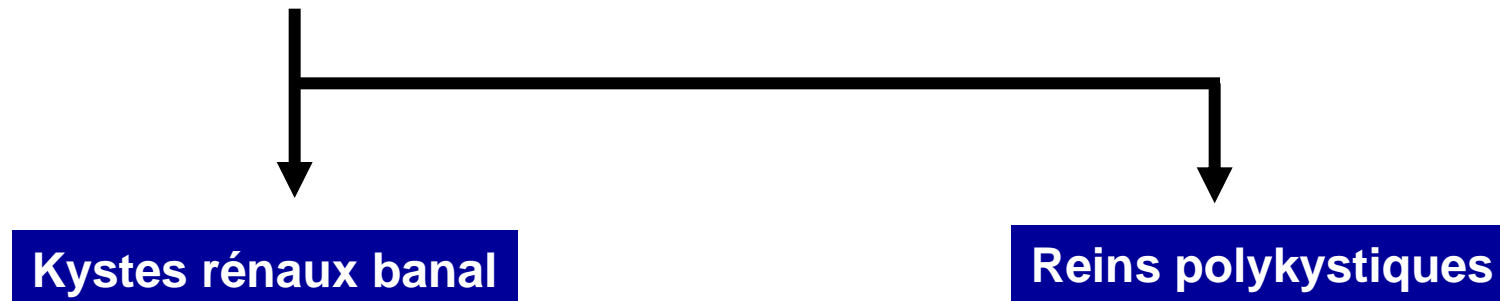
ADPKD



Anévrismes

Diagnostic différentiel des kystes rénaux

„Kystes rénaux“



Quelle maladie ?

Kyste rénal banal

- Découverte très fréquente (“Tumeur” rénale la plus commune):

	Kystes isolés	Kystes bilatéraux
15-29 ans	0%	0%
30-49 ans	1.7%	<1%
50-69 ans	11.5%	4%
> 70 ans	22.1%	9%

Ravine et al., Am J Kidney Dis 1993

Pas d'hypertension, pas de douleurs, pas d'hématurie (ou rare), pas de limitation de la fonction rénale.

Complications rares: infections de kystes

Risque de manquer un diagnostic de tumeur rénale.

Diagnostic différentiel: „polykystose" versus „kystes rénaux“:

Polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD)

< 30 ans	au moins 2 kystes uni- ou bilatéraux
30-59 ans	au moins 2 kystes à D et 2 à G
> 60 ans	au moins 4 kystes à D et 4 kystes à G

(Ravine et al., Lancet 1994):

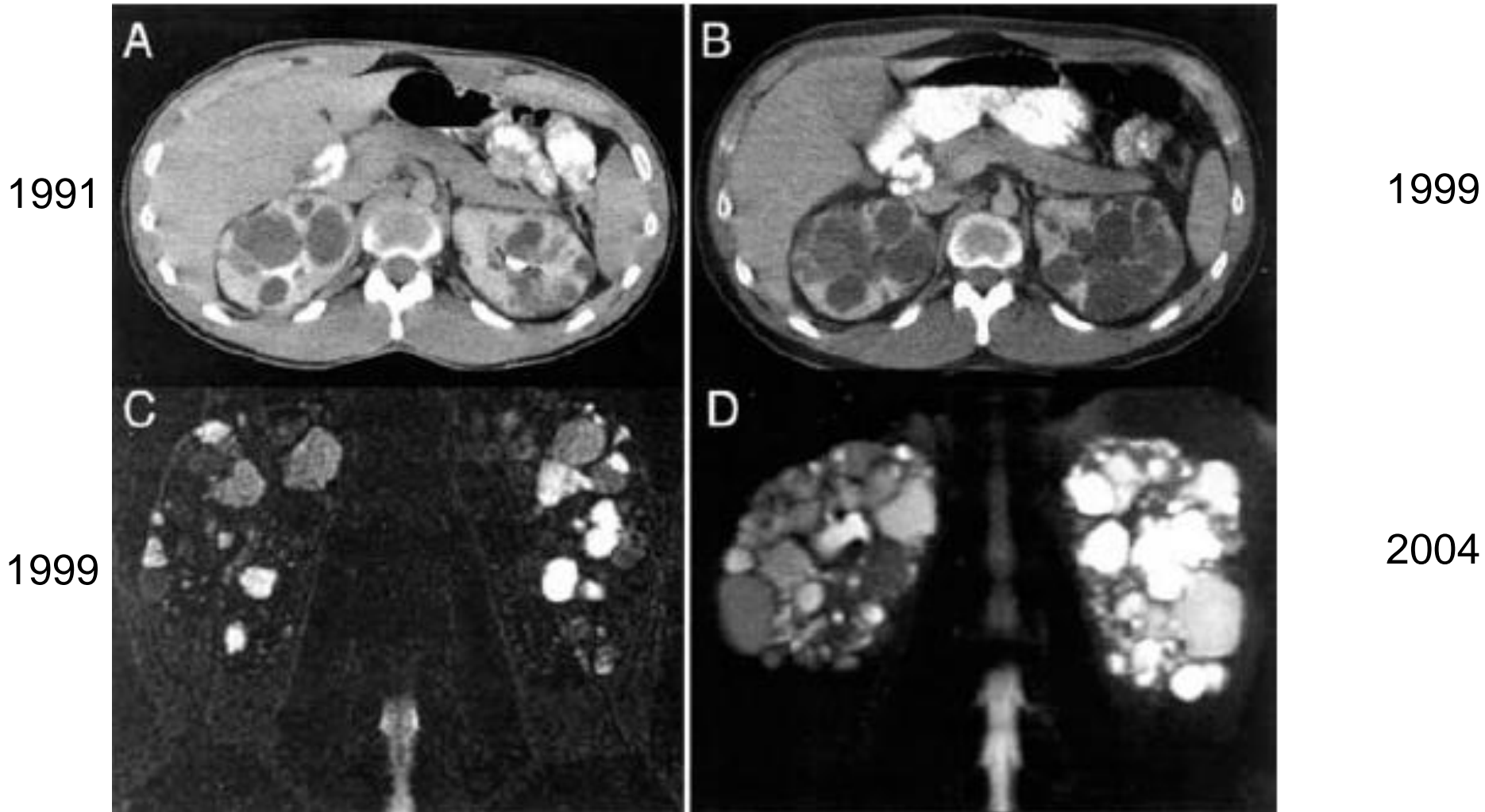
Autres aspects caractéristiques: kystes extra-rénaux (foie, pancréas)
histoire familiale, hypertension
complications liées aux kystes

Screening

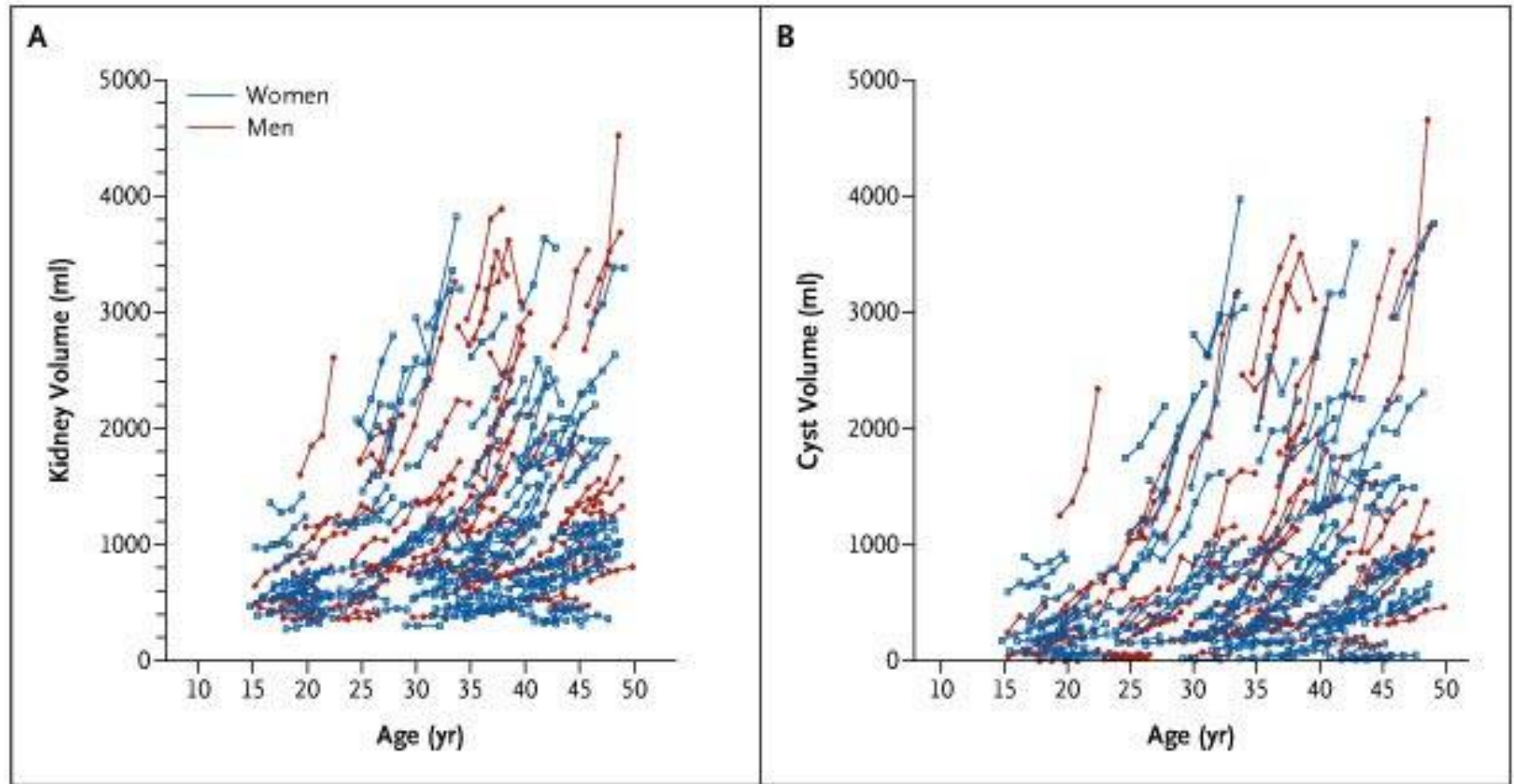
- Pression artérielle
- Conseil génétique
 - Screening pour anévrismes intracrâniens (18-40 ans)
 - US (>20 ans)

**Le diagnostic génétique de la polykystose
rénale autosomique dominante
est rarement indispensable !!!**

Polykystose rénale autosomique dominante: une maladie qui progresse



Volumétrie (IRM) pour mesurer la progression de la maladie



Grantham et al, N Eng J Med 2006, 354; 2122

Volumétrie et déclin de la filtration glomérulaire

Table 1. Relationship between Total Kidney Volume and Glomerular Filtration Rate.

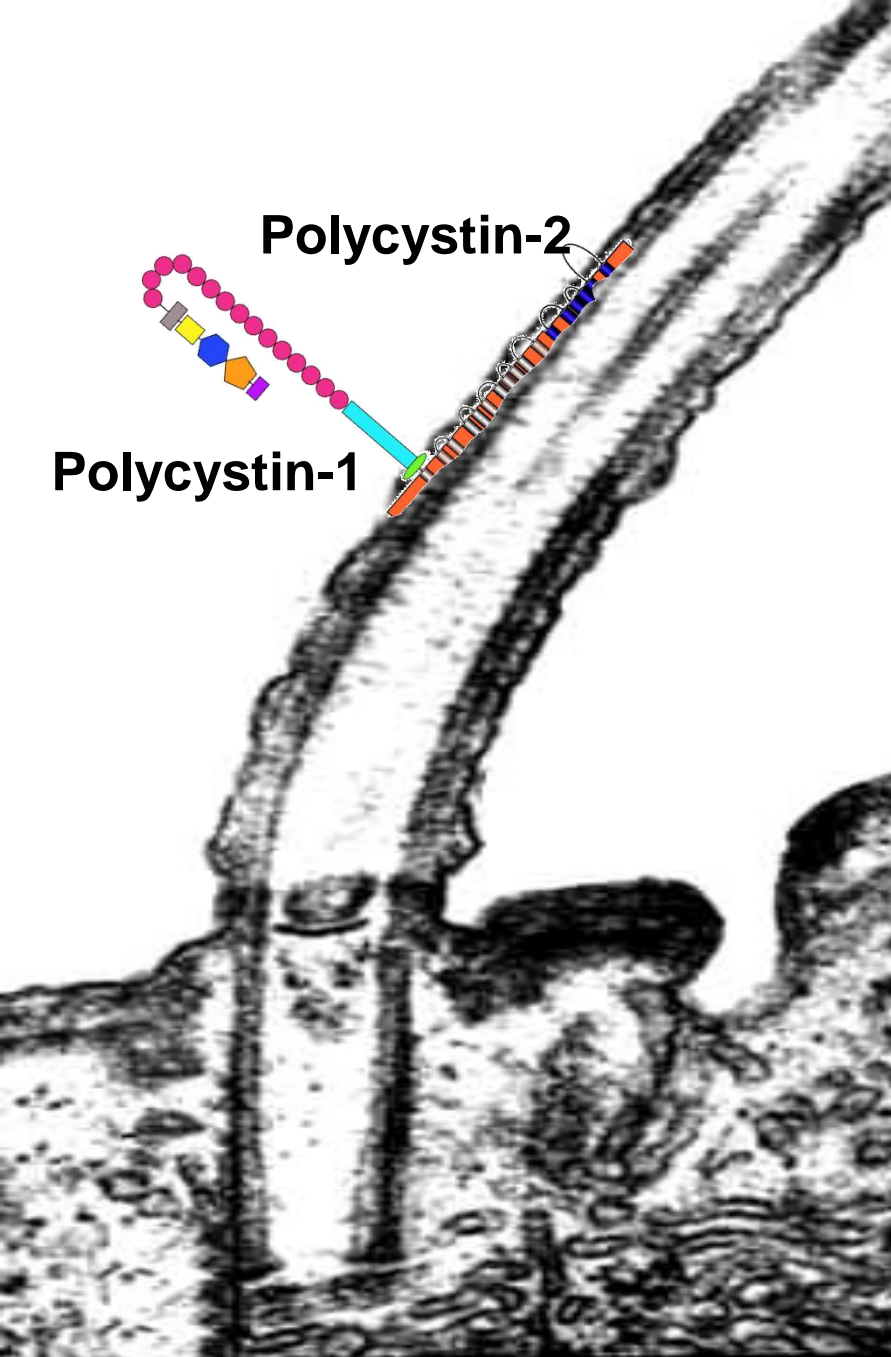
Variable	Total Kidney Volume			Glomerular Filtration Rate	
	Baseline Intercept <i>ml</i>	Slope <i>ml/yr</i>	Slope <i>%/yr</i>	Baseline <i>ml/min</i>	Slope <i>ml/min/yr</i>
Total kidney volume and age — mean \pmSD (no. of patients)					
<750 ml and <30 yr	506 \pm 109 (45)	25.9 \pm 22.0 (45)	4.70 \pm 3.80 (45)	114 \pm 24.7 (47)	2.88 \pm 12.1 (46)
<750 ml and \geq 30 yr	572 \pm 130 (48)	23.0 \pm 22.2 (48)	3.70 \pm 3.42 (48)	108 \pm 24.2 (49)	1.03 \pm 7.06 (48)
750–1500 ml and <30 yr	978 \pm 193 (28)	53.4 \pm 36.1 (28)	5.33 \pm 3.15 (28)	122 \pm 30.8 (28)	–0.38 \pm 7.66 (28)
750–1500 ml and \geq 30 yr	1052 \pm 191 (61)	55.4 \pm 44.0 (61)	5.16 \pm 3.88 (61)	101 \pm 26.8 (61)	–1.62 \pm 10.9 (61)
>1500 ml and <30 yr	1859 \pm 333 (12)	173 \pm 81.3 (12)	9.48 \pm 4.61 (12)	99.6 \pm 23.8 (13)	–2.69 \pm 10.2 (12)
>1500 ml and \geq 30 yr	2155 \pm 543 (38)	144 \pm 92.2 (38)	6.76 \pm 3.78 (38)	94.0 \pm 29.2 (38)	–5.04 \pm 5.86 (39)
P values for analysis-of-variance factors					
Total-kidney-volume group		<0.001	<0.001	0.009	0.005
Age group		0.20	0.02	0.005	0.20
Interaction		0.30	0.24	0.15	0.95

Grantham et al, N Eng J Med 2006, 354; 2122

Développement des kystes

3 processus de base

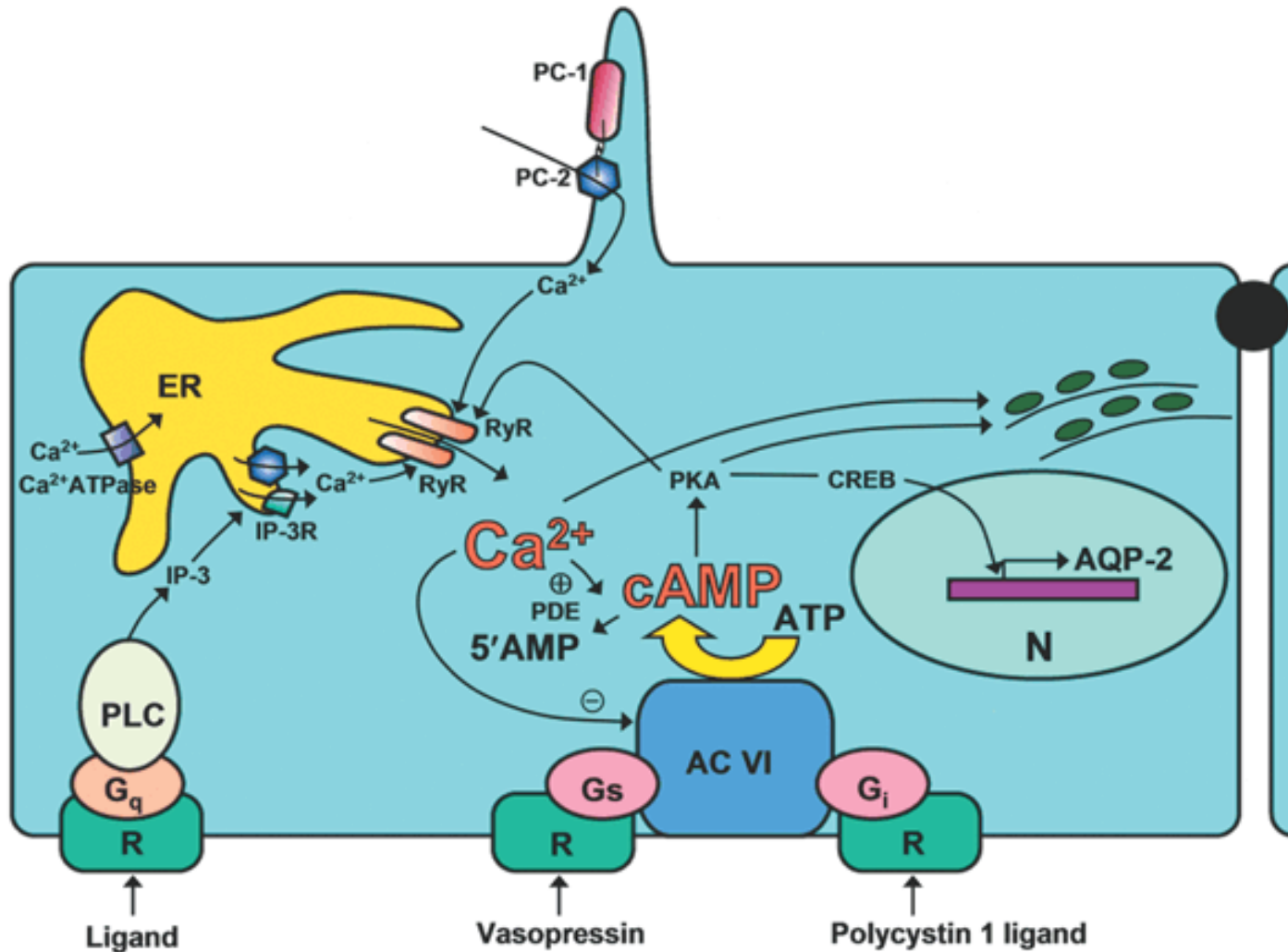
- augmentation de la prolifération des cellules épithéliales
- sécrétion de liquide par les cellules épithéliales
- altération et remodelage de la matrice extracellulaire



Le complexe polycystine est localisé sur les cils des cellules épithéliales.

Le cil primaire des cellules épithéliales est immobile sans la polycystine.

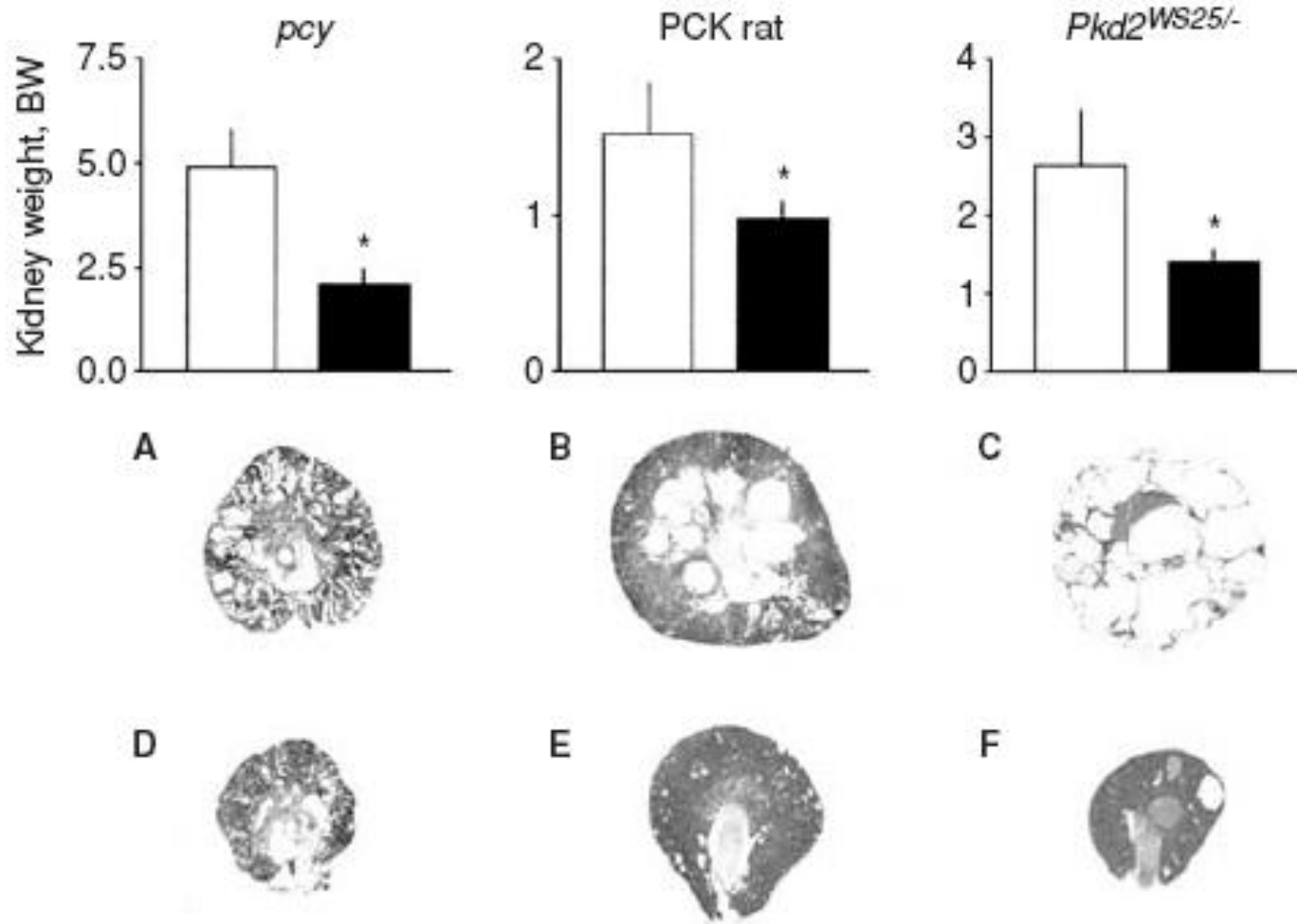
Polycystin pathway influences intracellular regulation of Ca^{2+} and cAMP in collecting-duct epithelial cells from polycystic kidneys.



Traitement de fond de la polykystose

1. Contrôle de la pression artérielle (TA < 130/85 mm Hg) par IEC ou sartan. Un contrôle plus strict avec une cible à 90-110/ 70-80 mm Hg a été évoqué dans l'étude HALT PKD (*Schrier R et al. N Engl J Med 2014*)
2. Contrôle de la protéinurie (< 1 g/jour)
 - Contrôle des infections urinaires
 - Boire > 3L/j (suppression ADH)
 - Ponction des kystes rarement nécessaire (sauf kystes très douloureux)
6. En case de transplantation rénale prévue, nécessité souvent de faire une néphrectomie pour « faire de la place » dans l'abdomen

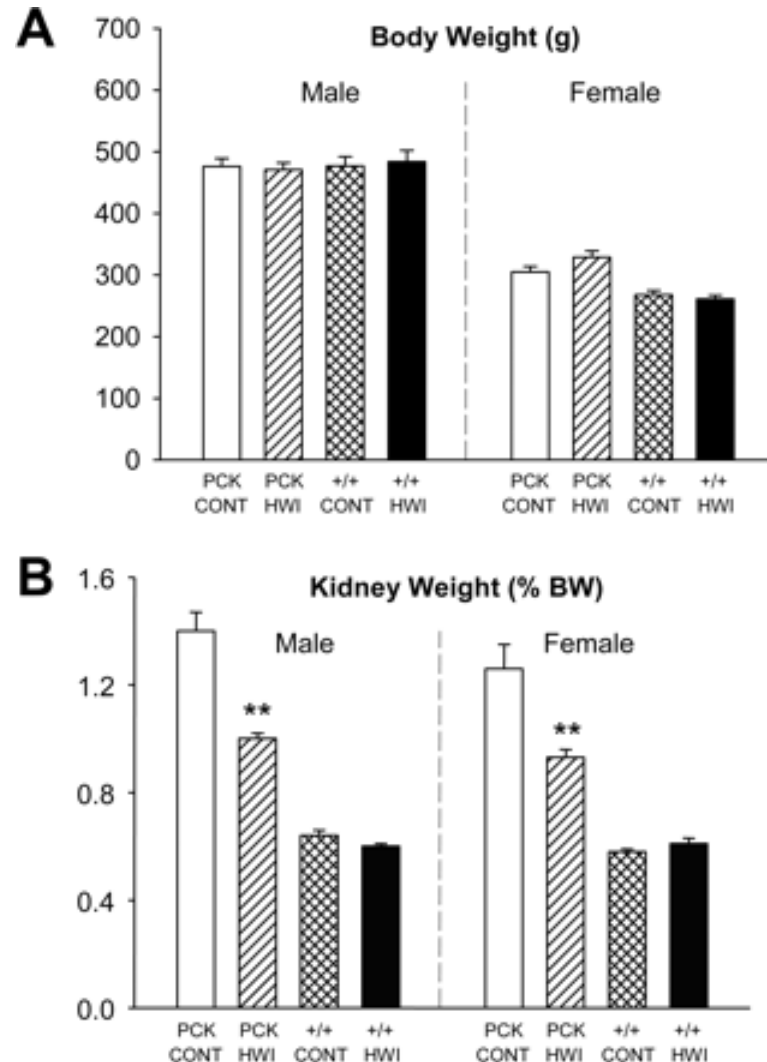
Inhibition de la progression des kystes par un antagoniste V2 de la vasopressine



GATTONE VH, WANG X, HARRIS PC, *et al*: Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 9:1323–1326, 2003

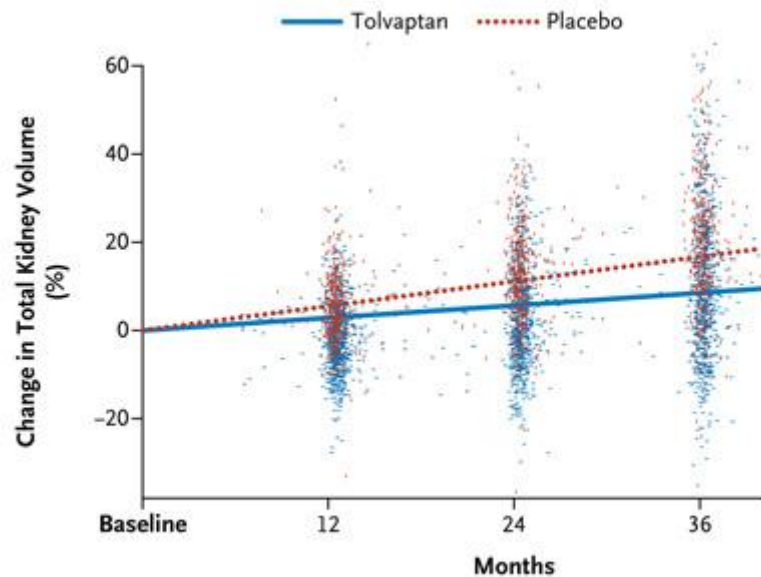
TORRES VE, WANG X, QIAN Q, *et al*: Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Med* 10:363–364, 2004

Effet d'une hyperhydratation sur le poids des reins de rongeurs normaux ou avec polykystose rénale

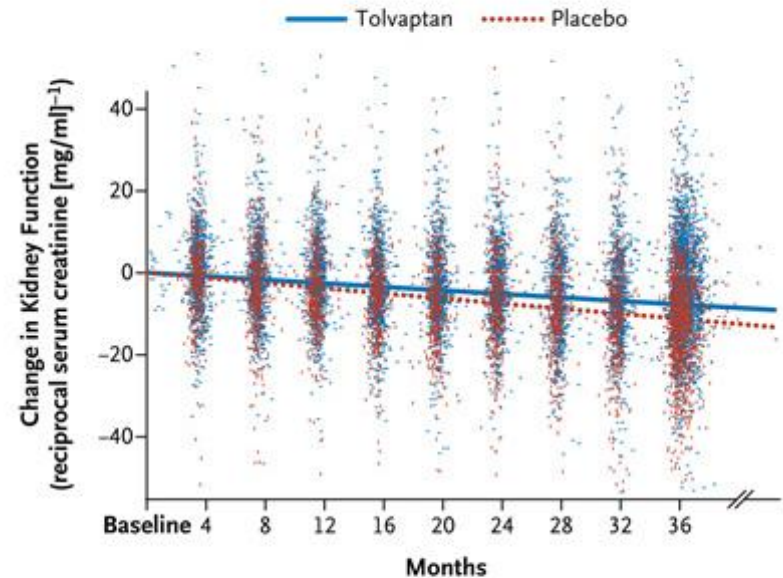


Tolvaptan inhibe la croissance des kystes rénaux et retarde le déclin de la fonction rénale

A Total Kidney Volume



C Kidney Function



Torres VE et al. *New Engl J Med* 2012; 367: 2407-2418

Tolvaptan: autres effets

Désirables

Diminution des douleurs flancs, hématuries, infections urinaires

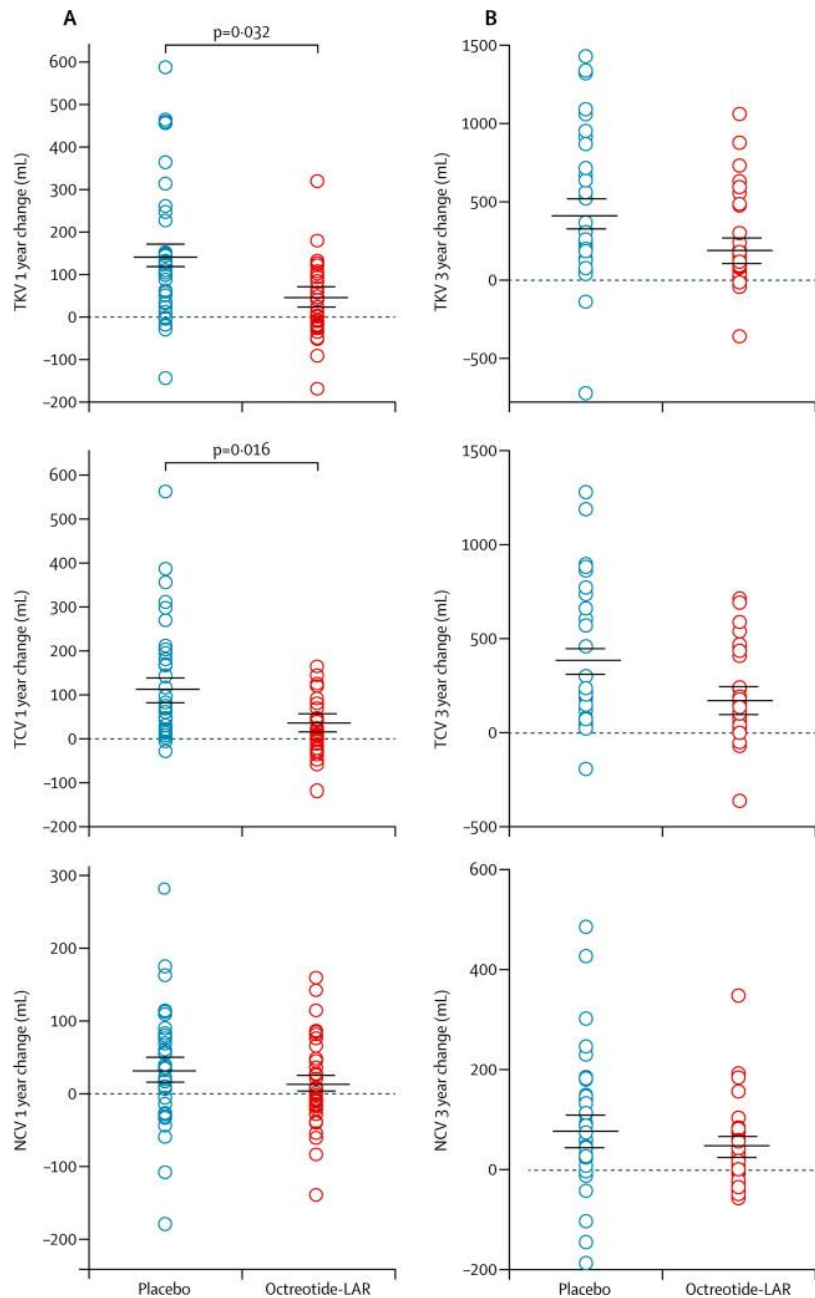
Indésirables

Aquarèse, polyurie, polydipsie, nycturie, soif

Coût

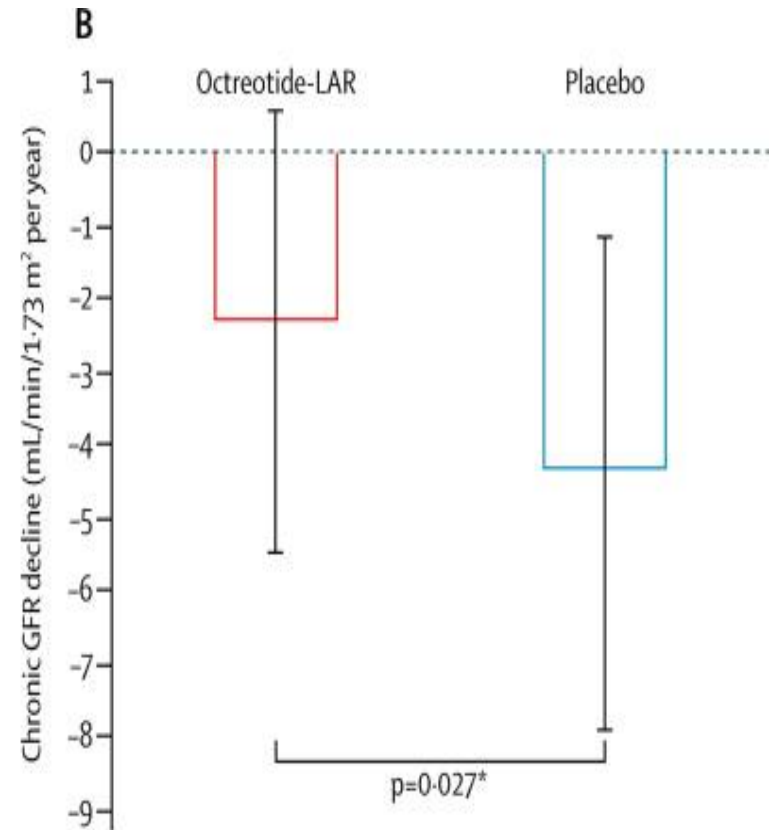
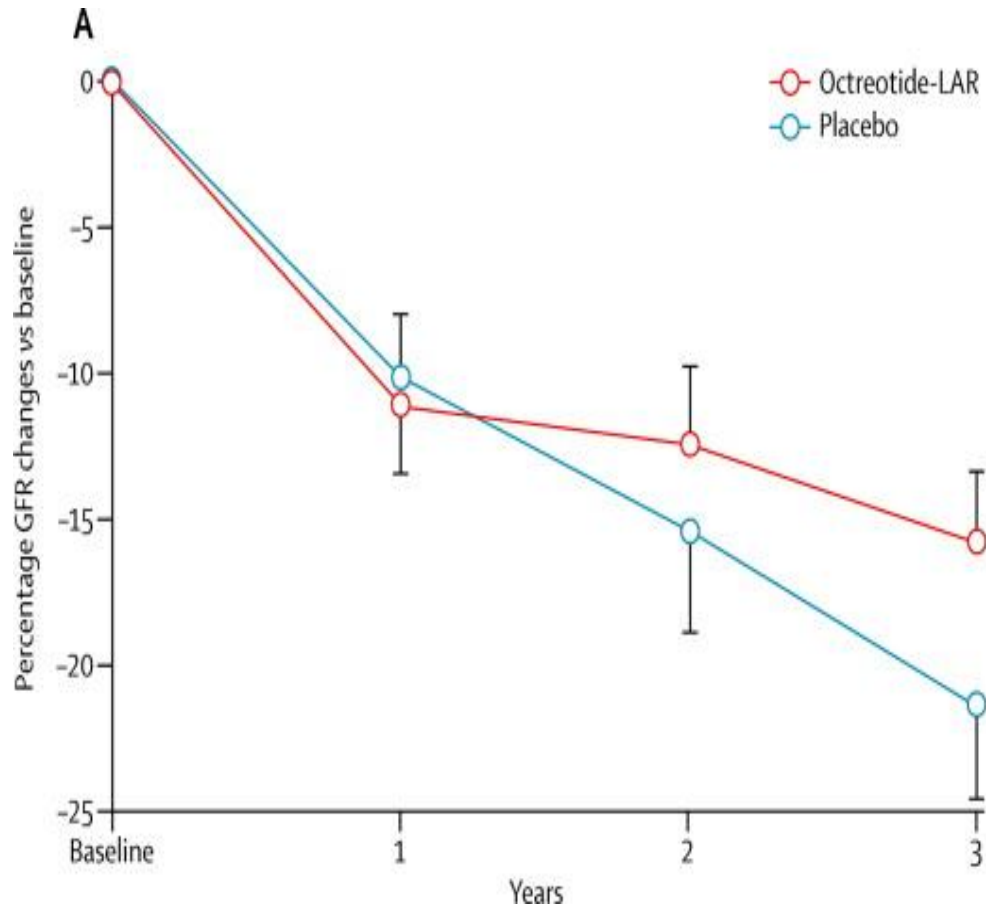
5760 US Dollars/mois !

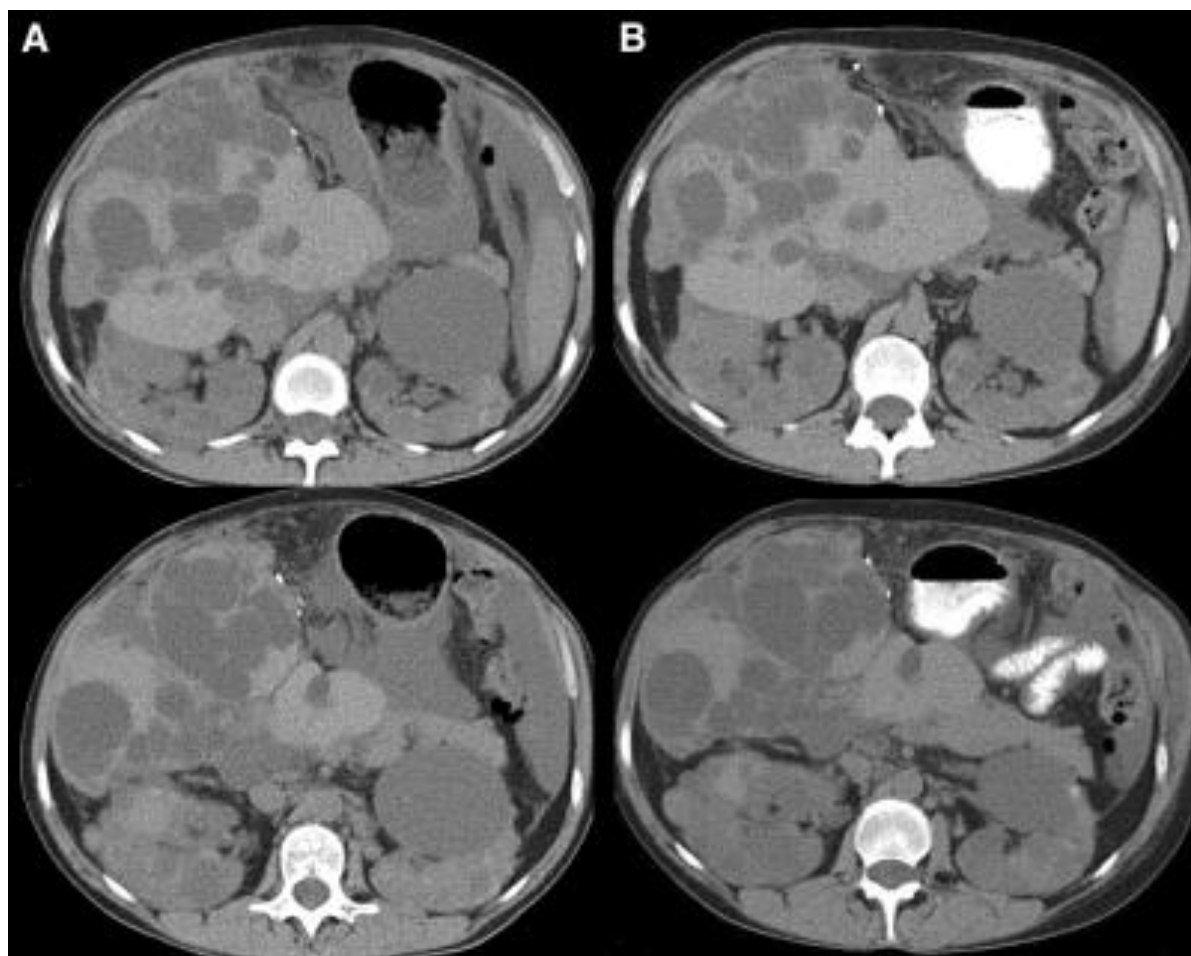
Ocreotide inhibe la croissance des kystes rénaux à 1 an



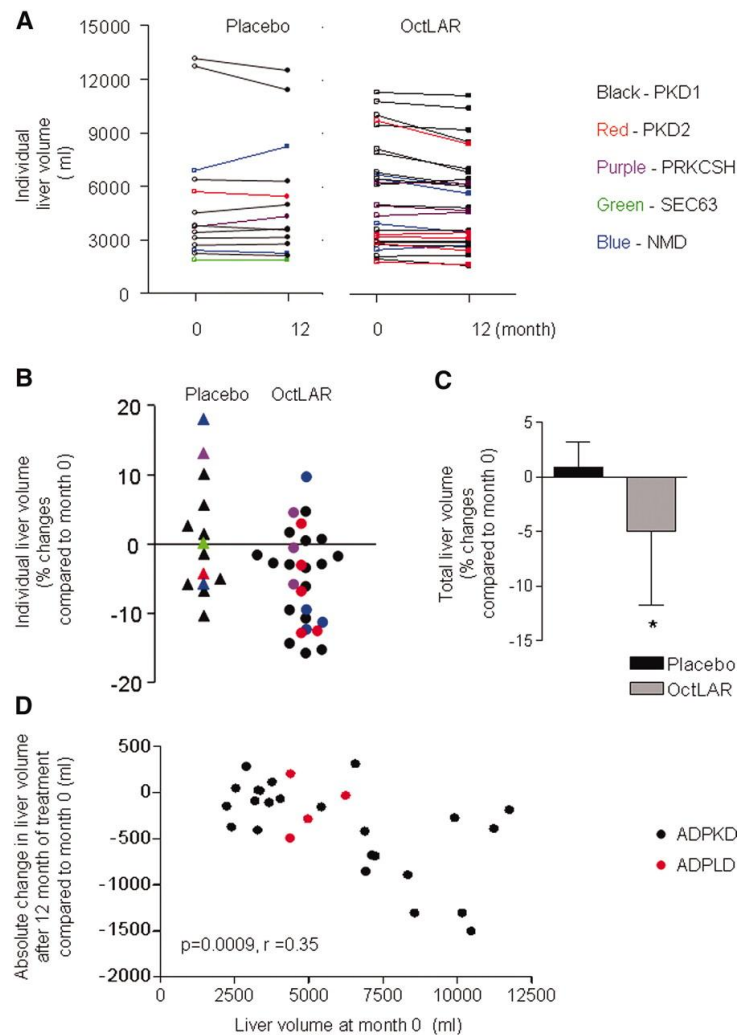
*Caroli A et al. Lancet 2013;
382: 1485 - 1495*

Ocreotide ralentit le déclin de la FG



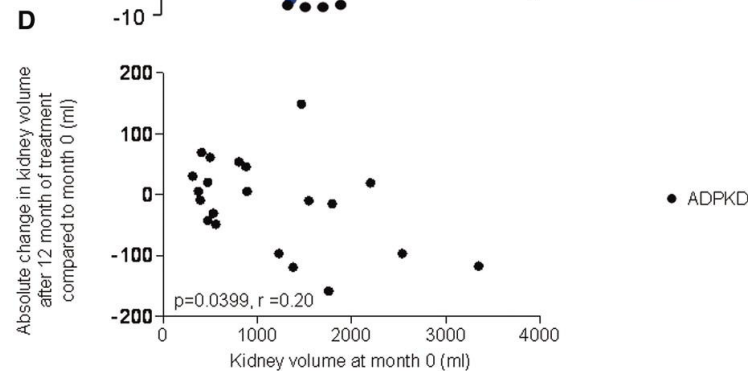
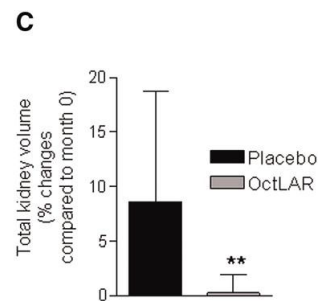
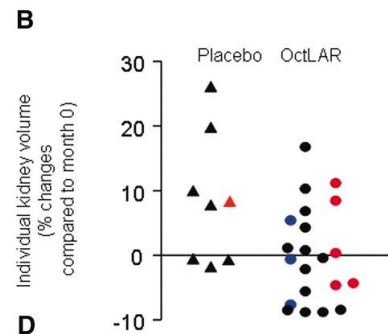
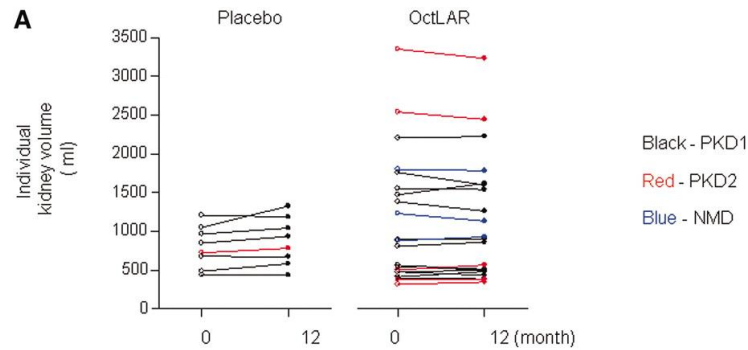


Octreotide diminue le volume hépatique total



Hogan MC et al. JASN 2010;21:1052-1061

Octreotide stabilise la croissance des kystes rénaux chez individus traités



Analogues de la somatostatine: autres effets

Indésirables

Crampes abdominales, diarrhées, stéatorrée, perte de poids
Cholélithiases/cholecystites

Désirables

Diminution de l'inconfort et des douleurs abdominales

Coût

2000 .- CHF/mois (lanréotide)

Etudes négatives avec mTOR inhibition

- Sirolimus
- Everolimus

Conclusions

ADPKD: pas une fatalité

Croissance des volumes rénaux et kystes à pister par IRM

1. Mesures non spécifiques:

- Contrôle strict HTA: < 130/80 ou même 90-110 mm Hg chez les jeunes, sartan ou IEC en premier lieu
- Hyperhydratation > 3 L/j
- Diète pauvre en sel

2. Tolvaptan: efficace, mais effets aquarétiques et coût élevé

3. Analogues de la somatostatine: efficace mais petites études



**Merci de votre
attention !**