

# LA POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE (PKRAD): AVANCEES THERAPEUTIQUES RECENTES

Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque

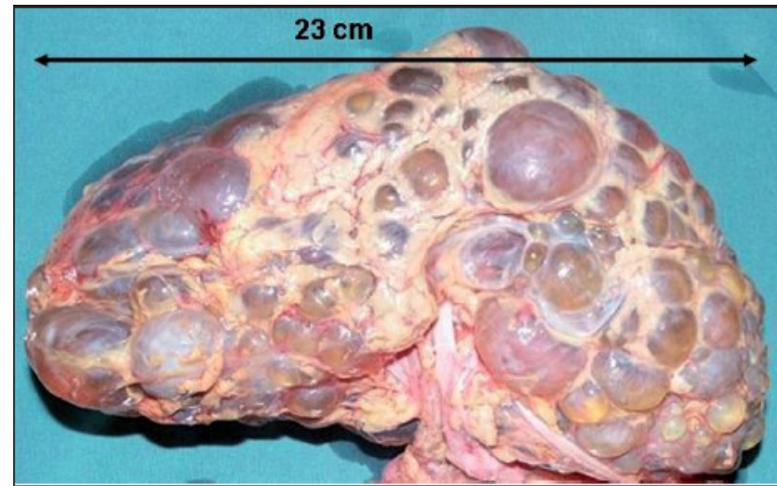
Dr Martina Milicevic

Service de néphrologie, dialyse et médecine interne

CHR Citadelle

Le 12 décembre 2017

1. Introduction
2. Du point de vue génétique
3. Poser le diagnostic de PKRAD
4. Manifestations rénales et extra-rénales
5. Facteurs de progression de la PKRAD
6. Pourquoi et comment identifier les patients progressseurs?
7. Prise en charge thérapeutique



# 1. INTRODUCTION

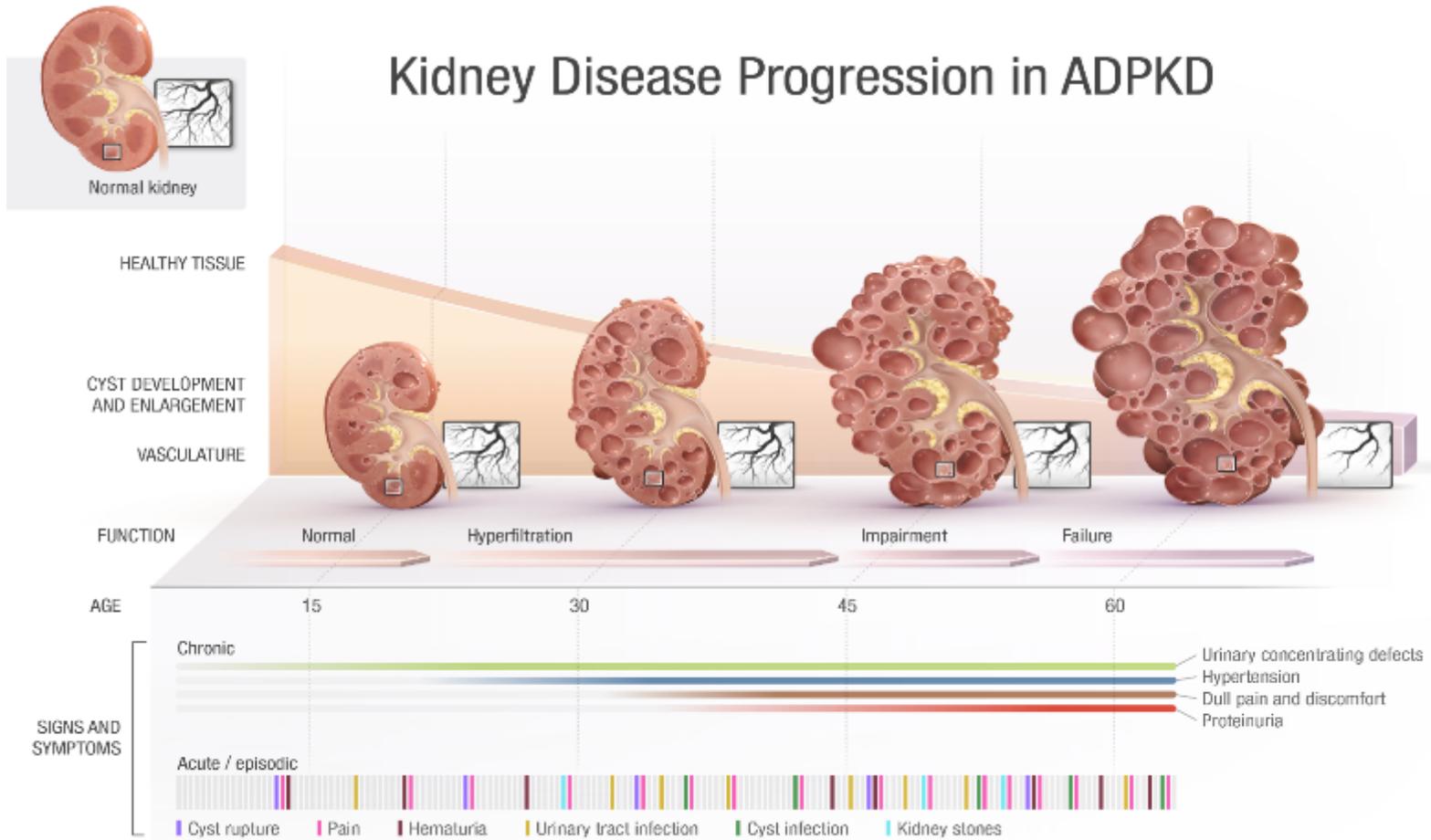
PKRAD:

- Une des maladies mono-géniques les plus fréquentes (1/400-1/1000 naissances)
- Maladie rénale héréditaire la +commune
- Plus fréquente que la forme autosomale récessive qui touche l'enfant
- Se caractérise par le développement progressif de kystes rénaux bilatéraux
- Nombre et volume des kystes augmente avec âge

# 1. INTRODUCTION (suite)

- La PKRAD peut rester asymptomatique, ou se manifester à tout âge, généralement à l'âge adulte, entre 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> décennie
- Les kystes peuvent saigner ou s'infecter
- A terme, développement IRC
- La PKRAD représente 4 à 10% des causes d'IRT
- Manifestations extra-rénales: kystes hépatiques/pancréatiques, anévrysmes cérébraux, anomalies cardiaques, diverticulose colique...

# Renal Manifestations are linked to

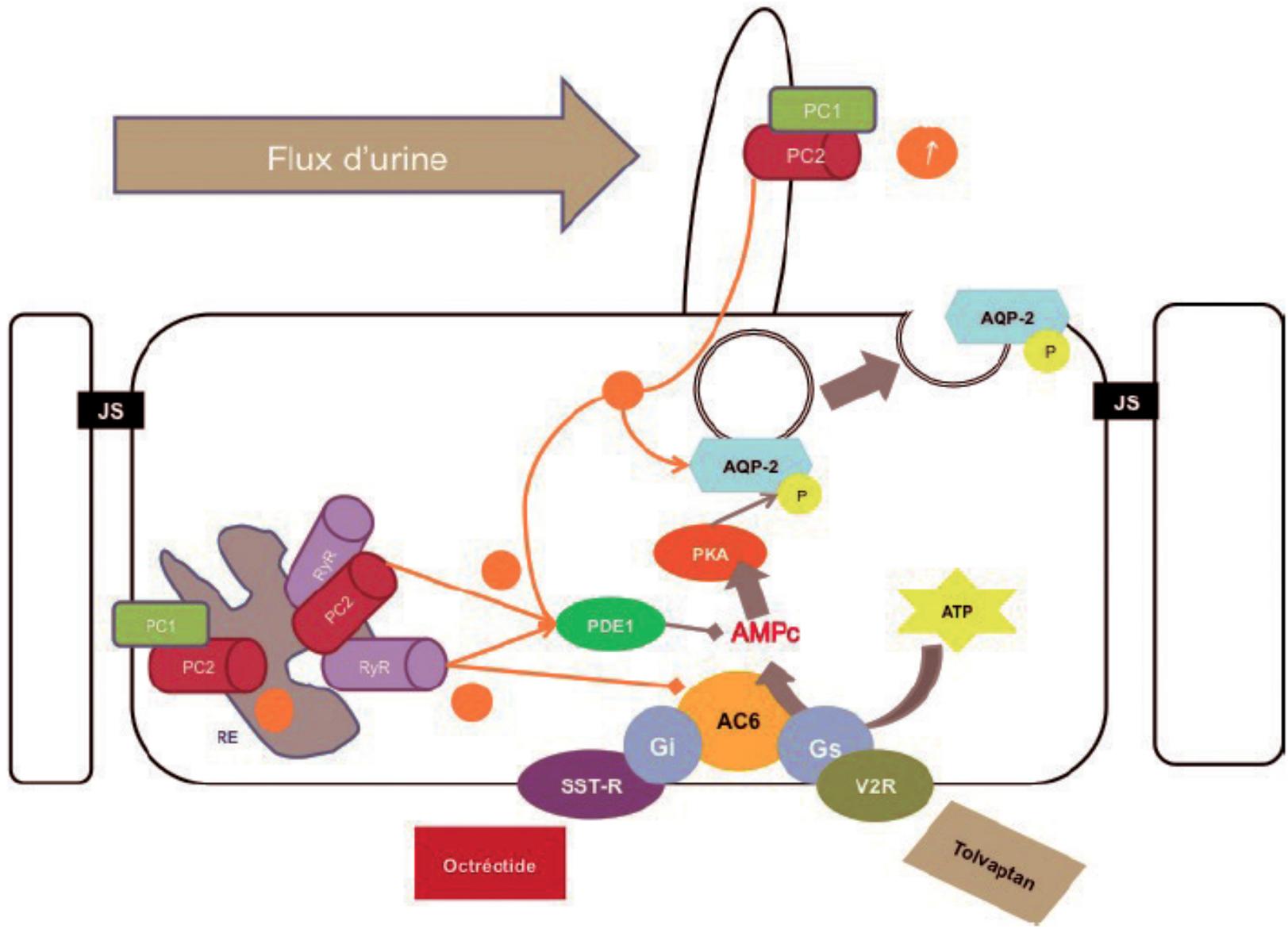


1. Torres VE *et al.* (2007). *Lancet*. 369(9569): 1287-301.
2. Luciano RL *et al.* (2014). *Nephrol Dial Transplant*. 29(2): 247-54.
3. Wuthrich RP *et al.* (2009). *Kidney Blood Press Res*. 32(5): 380-7.
4. Grantham JJ *et al.* (2011). *Nat Rev Nephrol*. 7(10): 556-66.

## 2. DU POINT DE VUE GENETIQUE

- PKRAD résulte de la **mutation** du **gène PKD1** (chromosome 16) ou du **gène PKD2** (chr 4), codant respectivement pour la **polycystine-1** et la **polycystine-2** (PC1 et PC2)
- Maladies liées aux mutations PKD1 représentent 78%
- Celles liées aux mutations PKD2: 14%

# PHYSIOPATHOLOGIE



## 2. DU POINT DE VUE GENETIQUE (suite)

- Type de mutation est corrélé à la sévérité de la maladie
- Mutations, en particulier tronquantes, de **PKD1**: forme sévère, **IRT à 50-55 ans**
- Mutation gène **PKD2**: **IRT > 70 ans**. Donc, risque de faux négatifs si screening jeunes patients avec mutation PKD2!

### 3. POSER LE DIAGNOSTIC DE PKRAD

- En pratique clinique, diagnostic PKRAD posé par échographie rénale, dans un contexte familial compatible, et en tenant compte de l'âge :

<40 ans: au moins 3 kystes uni ou bilatéraux

>40 ans: au moins 2 kystes/rein

>60 ans: au moins 4 kystes/rein

- Critères récemment affinés par RMN:

### 3. POSER LE DIAGNOSTIC DE PKRAD (suite)

- Si génotype familial connu PKD1: test génétique recommandé. Si impossible pour quelque raison, critères échographiques:  
15-30 ans: au moins 2 kystes uni ou bilatéraux  
30-59 ans : au moins 2 kystes/rein  
>60 ans: au moins 4 kystes/rein
- Si génotype familial connu PKD2: critères échographiques idem que génotype inconnu,

- < 18 ans: screening non recommandé
- Dans certains cas, un testing génétique sera nécessaire pour un diagnostic définitif, par exemple chez jeunes patients (échographie moins fiable), ou si patient candidat pour un don de rein

### 3. POSER LE DIAGNOSTIC DE PKRAD (suite)

- Dans  $\pm$  **25% des cas**, présentation clinique et imagerie suggèrent PKRAD, mais **absence d'histoire familiale...**
  - Revoir et préciser l'anamnèse
  - Dossier médical (avec imagerie) parents et/ou autres membres de la famille
- Dans  $\pm$  5% des cas, il peut s'agir d'une nouvelle mutation
- **En l'absence d'histoire familiale:**

ΔΔ autres maladies kystiques  
rénales

***- Maladie kystique  
rénale acquise***

- Pas d'histoire  
familiale

- Reins petits ou de

### 3. POSER LE DIAGNOSTIC DE PKRAD (suite)

Le diagnostic peut être établi lors de:

- Screening de routine chez patient asymptomatique avec histoire familiale de PKRAD
- Mise au point d'une HTA
- Mise au point d'une pyélonéphrite, lithiase rénale, hématurie...
- Découverte fortuite (imagerie pendant grossesse, traumatisme, lombalgies...)

# 4. MANIFESTATIONS RENALES ET EXTRA-RENALES DE LA PKRAD

## *RENALES*

- Au niveau rénal, les kystes se développent à partir des tubes collecteurs
- Kystes ↑ en taille et nombre
- ↑ bilatérale du volume rénal, jusqu'à 5x la taille normale, avant développement d'une IR
- Mesure volume rénal total (=TKV) : le meilleur prédicteur du développement d'une IR

# Manifestations rénales de la PKRAD

- Age d'apparition des symptômes très variable, et dépend du type de mutation
- **HTA** : précoce et quasi constante
- **Hématurie**: 50% des cas
- **Lithiase** (20 % des cas)
- **Infection urinaire** (10 % des cas)
- **Douleur abdominale/flanc** : symptôme fréquent
- **IRC** : la PKRAD représente 4 à 10% des causes d'IRT

## MANIFESTATIONS EXTRA-RENALES DE LA PKRAD

- Protéines membranaires  
PC1 et PC2 :  
***cell.tubulaires rénales,  
canaux biliaires et  
pancréatiques,***

# MANIFESTATIONS EXTRA-RENALES DE LA PKRAD

- **Anévrismes cérébraux:**

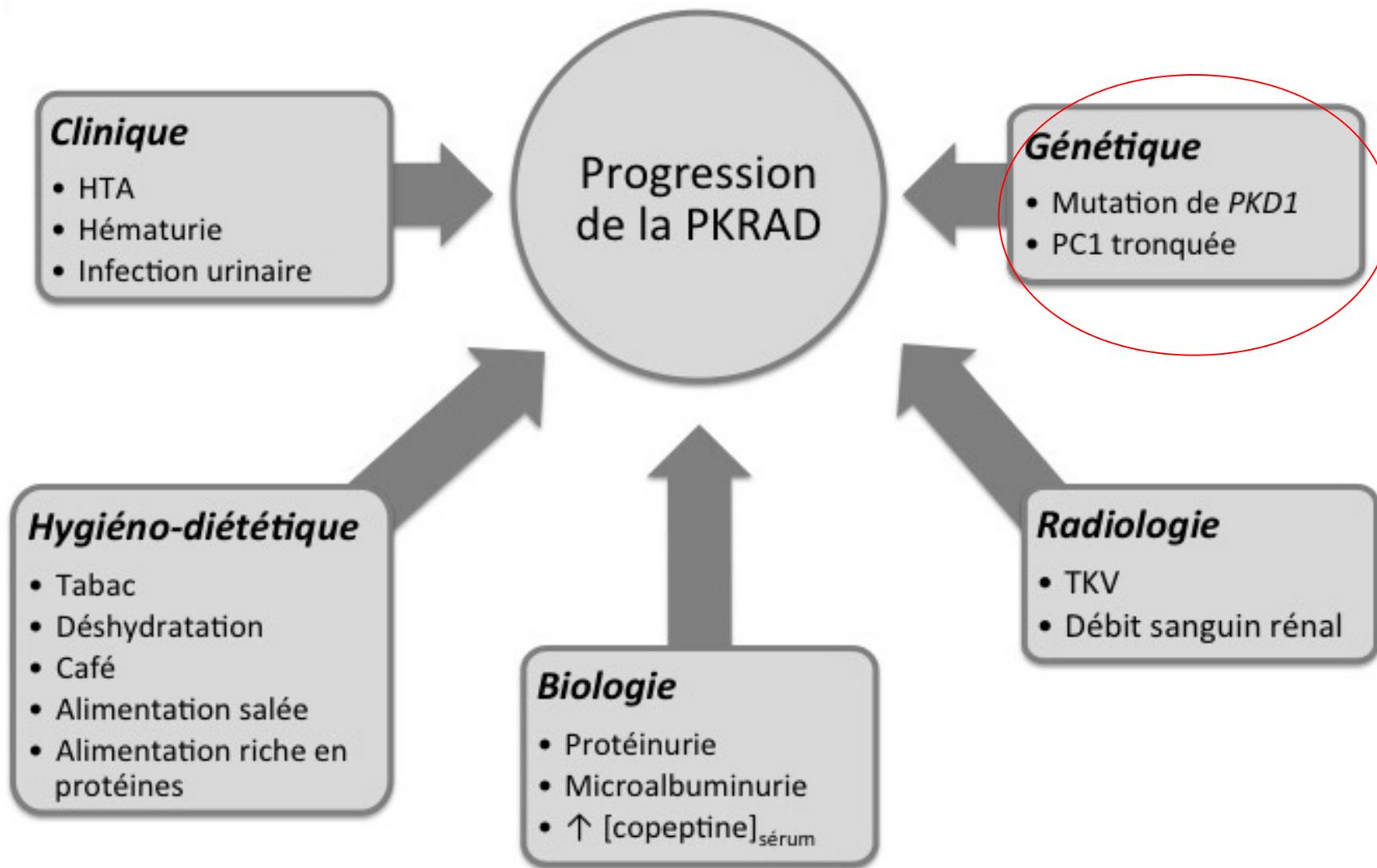
- prévalence augmente avec âge (5-20%)
- à risque si ATCD familial
- rupture anévrisme (souvent <50 ans) → HSA ou intra-cérébrale

- **Maladies cardiaques :**

- anomalies valvulaires, signification clinique peu claire, détectées par ETT chez 25-30 % patients → prolapsus valve mitrale et régurgitation aortique → patients asymptomatiques souvent

# 5. FACTEURS DE PROGRESSION DE LA PKRAD

- La fonction rénale, chez la plupart des patients, demeure intacte jusqu'à 40 ans. Dès que GFR commence à diminuer, la perte moyenne de GFR est de 4.4 à 5.9 ml/min/an
- Patient « *progresseur* » = si développe *IRC stade 3* endéans les *8 ans*
- Estimation du *risque de progression*: critères:



# FACTEURS DE PROGRESSION DE LA PKRAD :

## 1. Facteurs familiaux et génétiques

### *L'histoire familiale*

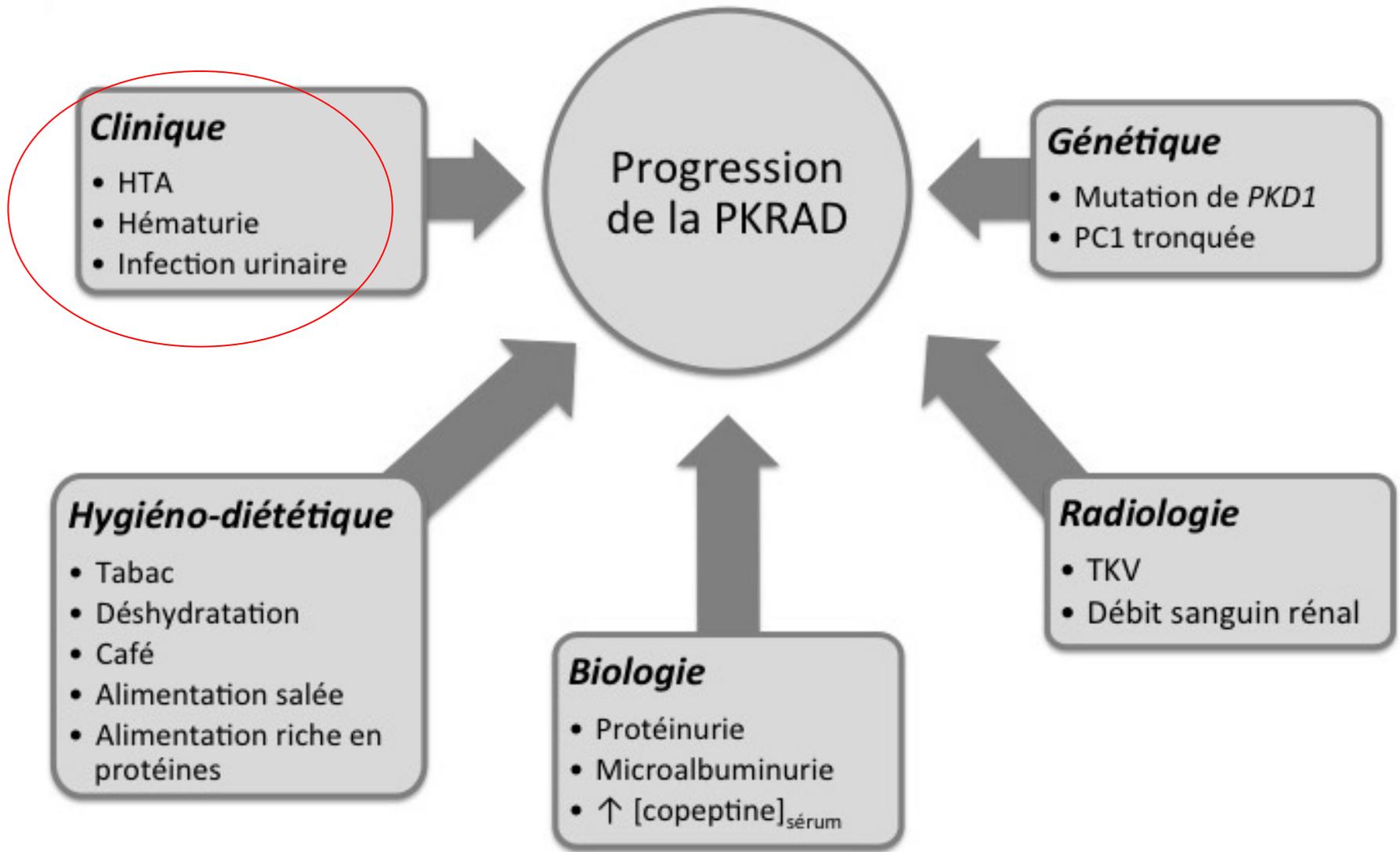
- 1 ou plusieurs membres de la famille IRT < 55 ans : probable génotype PKD1
- Anamnèse familiale capitale pour orienter le test génétique
- Un lien direct peut également être établi entre l'HTA familiale et une PKRAD sévère

### *Les facteurs génétiques*

Tous de mutation du 15 facteur de risque

## *Le sexe et la couleur de peau*

- Plusieurs études démontrent que hommes atteints de formes +rapidement progressives, et qu'ils développent une HTA +précoce et sévère
- Influence de l'ethnie : sujets afro-américains évolueraient +rapidement vers IRT



# FACTEURS DE PROGRESSION DE LA PKRAD :

## 2. Facteurs cliniques

- *Hématurie et infection tractus urinaire*

- *HTA:*

☐ développement HTA s'explique par activation excessive du SRAA

☐ Prévalence 55-75% d'HTA chez PKRAD

☐ HTA avant IR

☐ HTA: le contributeur le + significatif d'IRC

☐ corrélation significative entre HTA, ↓ GFR et taille des reins

## Progression de la PKRAD

### **Clinique**

- HTA
- Hématurie
- Infection urinaire

### **Génétique**

- Mutation de *PKD1*
- PC1 tronquée

### **Hygiéno-diététique**

- Tabac
- Déshydratation
- Café
- Alimentation salée
- Alimentation riche en protéines

### **Radiologie**

- TKV
- Débit sanguin rénal

### **Biologie**

- Protéinurie
- Microalbuminurie
- ↑ [copeptine]<sub>sérum</sub>

# FACTEURS DE PROGRESSION DE LA PKRAD :

## 3. Facteurs biologiques

- ***Protéinurie:***

☐ associée à risque accru de progression vers IRC (quelle que soit néphropathie initiale)

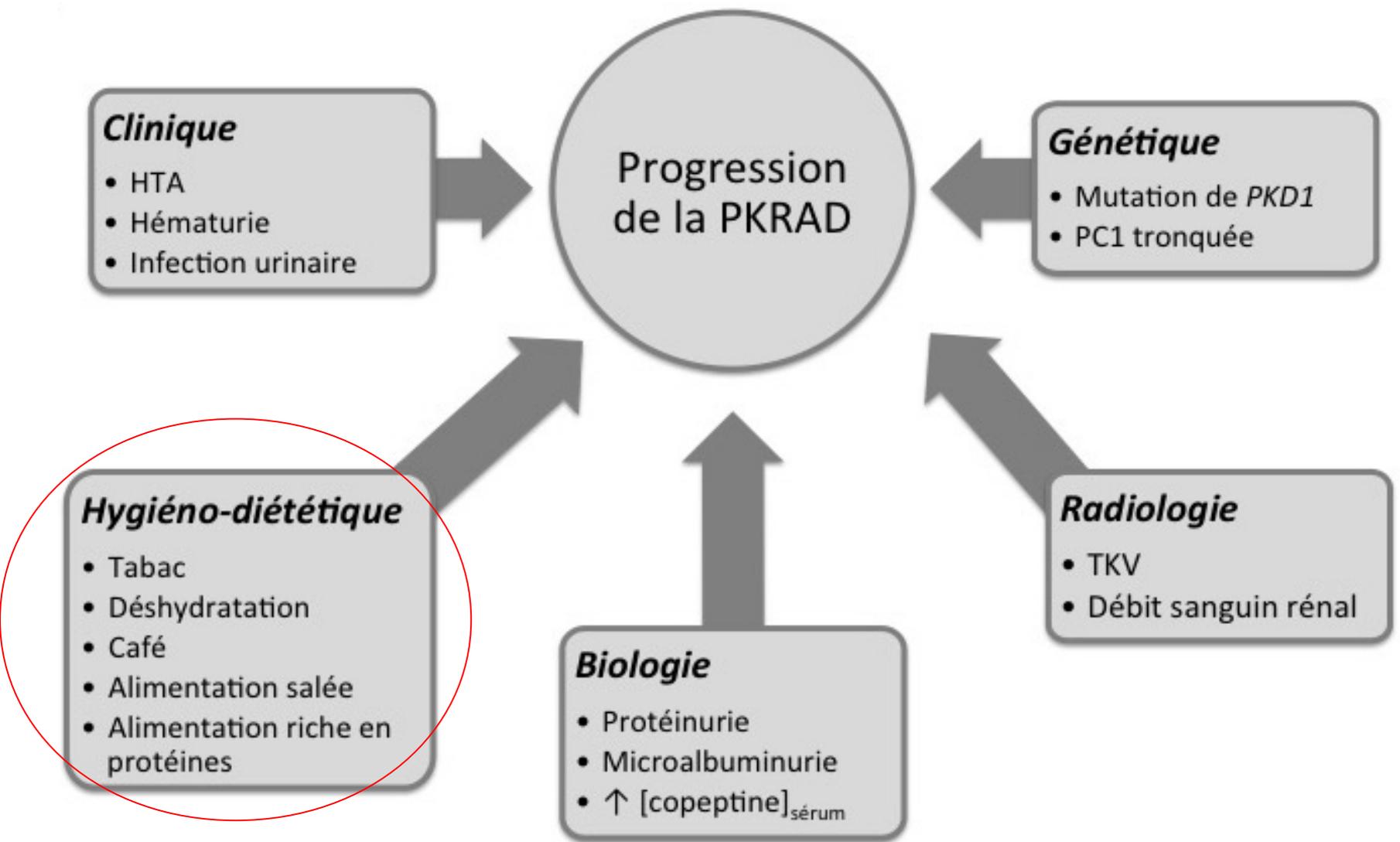
☐ albuminurie corrélée à vitesse de croissance

kystes ☐ albuminurie=excellent marqueur sévérité  
PKRAD

- ***Copeptine***<sub>sérique</sub>

→ reflet de la vasopressine circulante

→ concentration élevée de copeptine est corrélée



# FACTEURS DE PROGRESSION DE LA PKRAD :

## 4. Facteurs hygiéno-diététiques

- Apports hydriques insuffisants
- Consommation de caféine
- Tabac: la consommation de tabac se retrouve plus volontiers chez les patients ADPKD progressseurs

## 6. POURQUOI ET COMMENT IDENTIFIER LES PATIENTS PROGRESSEURS?

- PKRAD:
  - >pathologie à morbidité élevée
  - >coût humain et financier
- Reconnaître patients à risque de développer IRT ☐ optimiser et initier à temps le traitement
- **PROPKD SCORE** : attribué aux patients PKRAD sur base de critères génétiques et cliniques

CE SCORE ÉVALUE LA SÉVÉRITÉ DE LA PKRAD SUR BASE DE CRITÈRES GÉNÉTIQUES ET CLINIQUES.  
 EN FONCTION DU RISQUE FAIBLE, INTERMÉDIAIRE OU ÉLEVÉ DE DÉVELOPPER UNE IRT, L'ÂGE MOYEN D'UN RECOURS À UN SYSTÈME DE SUPPLÉANCE  
 OU À LA TRANSPLANTATION RÉNALE EST, RESPECTIVEMENT, DE 71 ANS, 57 ANS OU 49 ANS

PROPKD Score						
Critère évalué		Points attribués	Total	Score	Risque IRT	Âge IRT
Sexe Masculin		1	➔	0-3 points	Faible	70,6
HTA < 35 ans		2		4-6 points	Modéré	56,9
Événement urologique < 35 ans		2				
Mutation	PKD2	0		7-9 points	Élevé	49
	PC1 non tronquée	2				
	PC1 tronquée	4				

Cornec-Le Gall E, Audrezet M-P, Rousseau A, et al.—  
 The PROPKD score : a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2015, Online 1-10.

## 6. POURQUOI ET COMMENT IDENTIFIER LES PATIENTS PROGRESSEURS?

### *IMAGERIE*

- Volume rénal (TKV) : marqueur de l'évaluation de la PKRAD
- TKV sujet sain homme  $\approx$  400 ml , et femme  $\approx$  300 ml
- Importante corrélation entre TKV et GFR, surtout si stade avancé PKRAD
- Une étude a démontré que l'augmentation de la vitesse de croissance du TKV était corrélée à

# 7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

*Corriger les facteurs de  
progression*

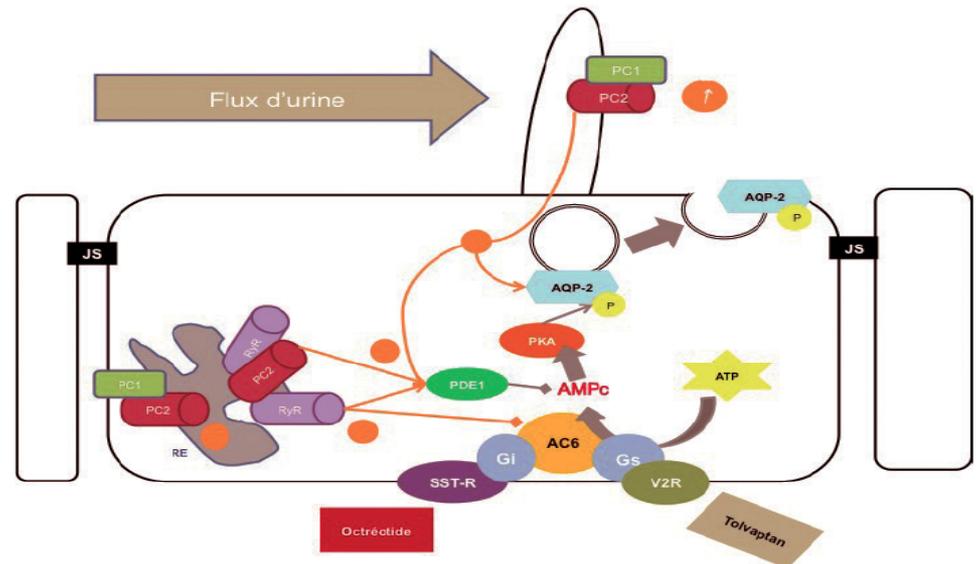
HTA:

- facteur de progression le +important
- PA <110/75 mmHg  ↓ TKV et albuminurie
- IEC = the best choice

# 7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

## *Options thérapeutiques:*

1. Les analogues de la somatostatine
2. Les inhibiteurs mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)
3. Les antagonistes séle vasopressine



## Les analogues de la somatostatine:

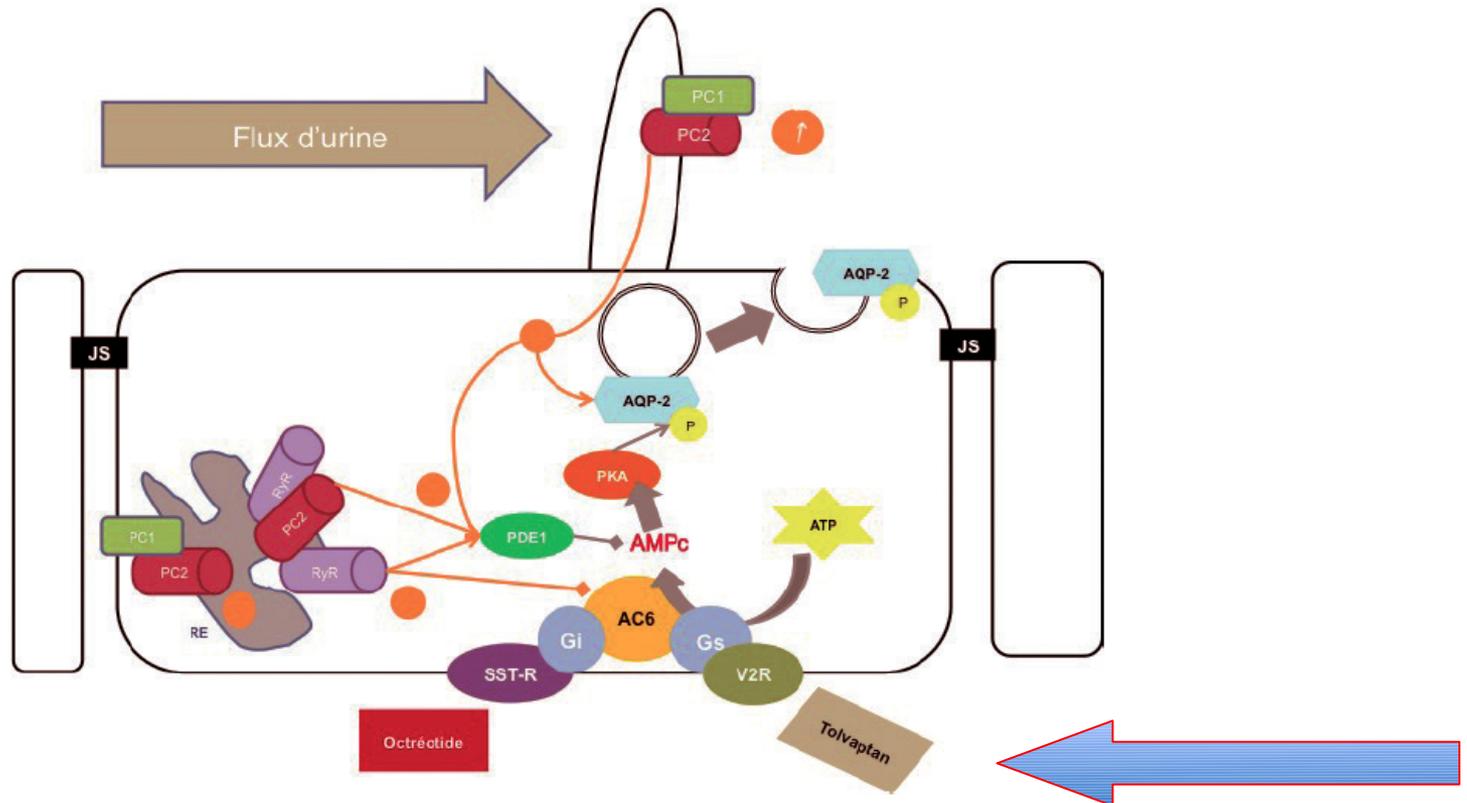
- Au niveau du rein, les récepteurs à la SST ont une action inhibitrice sur la division cellulaire
- 1 étude a montré résultats prometteurs à 1 an de suivi (ralentissement croissance kystes hépatiques et rénaux), mais pas de différence significative à 3 ans
- d'autres études en cours

## Les inhibiteurs mTOR: (mammalian Target Of Rapamycin)

- En résumé, jusqu'à l'arrivée des tolvaptans, aucune thérapeutique ne s'est révélée vraiment efficace pour ralentir le taux de progression de la PKRAD
- Traitement surtout symptomatique, et visait à diminuer la morbidité et mortalité associées aux manifestations de la maladie
- Etude TEMPO: antagoniste récepteur V2 à la vasopressine. Durée étude: 3 ans

# Les antagonistes sélectifs du récepteur V2 de la vasopressine :

- Vaptan : antagoniste sélectif du V2R → excrétion rénale d'eau libre (sans perte ionique associée)



# TEMPO 3:4

A Phase 3, Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-arm Trial to Determine Long-term Safety and Efficacy of Oral Tolvaptan Tablet Regimens in Adult Subjects With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

# TEMPO 3:4 Was a Phase 3 Multi-Centre Study Which Enrolled Patients From 129 Sites in 15 Countries

**Belgium**  
**Denmark**  
**France**  
**Germany**  
**Italy**  
**Netherlands**  
**Poland**  
**Romania**  
**UK**  
**Argentina**

**Japa  
n**

- Le tolvaptan (JINARC®) ***ralentit de moitié la vitesse de croissance des kystes.***  
L'augmentation du TKV était moindre dans le groupe Tolvaptan par rapport au groupe placebo (5,5% croissance/an  $\square$  2,8%/an)
- Le tolvaptan ***ralentit le déclin de la GFR de 26 % (3.70  $\square$  2.72 ml/min/1.73m<sup>2</sup> )***
- En moyenne, le tolvaptan ***retarderait l'arrivée en IRT de 6,5 ans***

## **Effets indésirables** du tolvaptan:

- action aquarétique: polyurie, pollakiurie, nycturie, exacerbation de la soif
- altération tests hépatiques 5% patients  
☐biologies régulières

En mai 2015, l'Agence Européenne du Médicament a autorisé la mise sur le marché européen du tolvaptan (JINARC<sup>®</sup>) à visée thérapeutique chez le patient atteint de PKRAD

Vu le **coût** et les **effets secondaires** de ce médicament, il est indispensable de **bien**

# Guidelines pour la prescription du JINARC®

R.T. Gansevoort et al. Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 337–348

## ***CKD STAGE AND AGE AT THE INITIATION OF TREATMENT***

### *Recommendation 1.1:*

We suggest that tolvaptan can be prescribed to adult ADPKD patients aged <50 years with CKD stages 1–3a (eGFR >45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) who have demonstrated or who are likely to have rapidly progressing disease, but that CKD stage must be interpreted in conjunction with age

# Guidelines pour la prescription du

## JINARC®

R.T. Gansevoort et al. Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 337–348

### ***EVIDENCE OF RAPID DISEASE PROGRESSION***

### **(Facteurs de progression de la PKRAD)**

#### *Recommendation 2:*

A confirmed annual eGFR decline  $\geq 5$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> in 1 year, and/or  $\geq 2.5$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> per year over a period of 5 years, defines rapid progression

#### *Recommendation 3:*

## **PRO-PKD score: données génétiques et cliniques**

- *Recommendation 5:*

We suggest that in patients with a truncating PKD1 mutation in conjunction with early onset of clinical symptoms, consistent with a PRO-PKD score of >6, rapid disease progression is likely

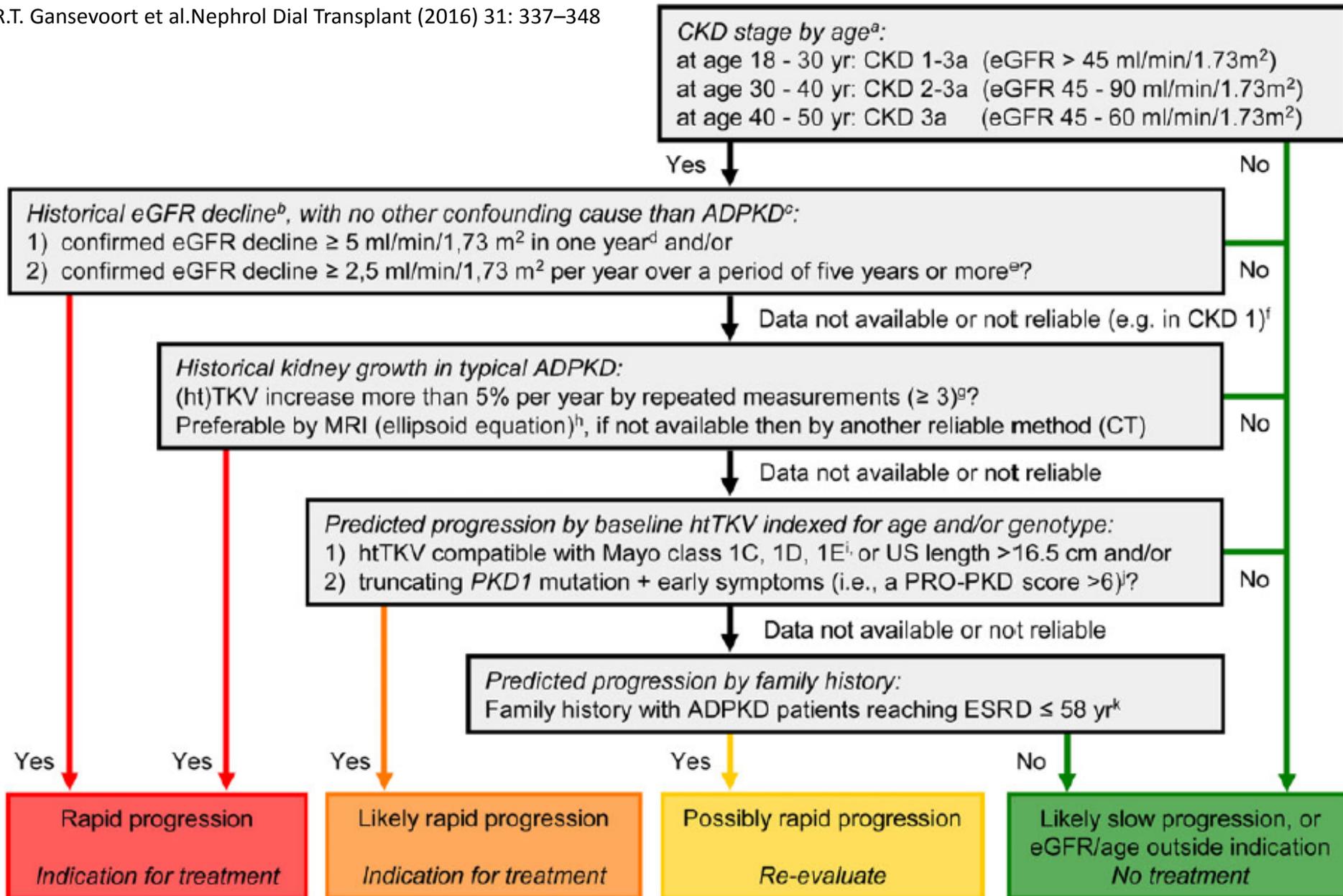
## **Histoire familiale**

- Recommendation 6:

We suggest patients with a family history of ESRD before age 58 years be reassessed for rapid disease progression on a 3–5 yearly basis

# ALGORITHME D'ÉVALUATION À L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR JINARC

R.T. Gansevoort et al. Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 337–348



# Effets secondaires du Jinarc®

- Toxicité hépatique: ↑TGO-TGP 3x N (4,4 et 3.1 % des patients). Les 18 premiers mois de traitement. Suivi biologique mensuel les 18 premiers mois. Toxicité réversible
- ↑incidence de goutte
- Troubles ioniques (hyperNa+)
- Hyperglycémie: évoqué mais non prouvé

- Recommendation 8.1: “We recommend discussing adverse effects and impact on lifestyle with patients when considering starting tolvaptan”
- Recommendation 8.2: “We recommend taking into account contraindications and adverse effects such as hepatic toxicity and other precautions as listed in Table 2 when considering starting tolvaptan”
- Recommendation 8.3: “We recommend that

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement chez des bénéficiaires si elle est utilisée pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), et dont les conditions cumulatives suivantes sont remplies pour le patient :

- **18-50 ans**
- **TKV 750 ml**
- **CKD 1-2-3**
- **Evolution rapide** (sous classes 1C, 1D, 1E )
- **Hypernatrémie, déplétion volémique, maladie hépatique**
- **CKD4 ☒ Stop**

b) Le nombre de conditionnements remboursables tient compte de la posologie maximale de 120 mg par jour, conformément aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de JINARC.

---

c) Le remboursement est accordé si la demande de remboursement pour la spécialité concernée est faite par un médecin spécialiste en médecine interne avec spécialisation en néphrologie, qui ainsi

---

- Atteste avoir de l'expérience dans la prise en charge de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), et

---

- Atteste qu'il est attaché à un centre universitaire tel que visé à l'article 4 de la loi coordonnée du 10 juillet 2008 sur les hôpitaux et autres établissements de soins.

# CONCLUSION

- Chaque patient atteint de PKRAD ☐ évaluation « sur mesure »
- Informer du risque individuel de progression vers l'IRT
- Corriger les facteurs de progression :
  - ☐ contrôle strict de la pression artérielle
  - ☐ arrêt du tabac
  - ☐ encourager (hyper)hydratation
- Proposer, après évaluation médicale précise, et information du patient le traitement par

**Merci pour votre  
attention**

**AIRG** Asbl Association pour l'Information  
et la Recherche sur les maladies  
Rénales Génétiques  
Belgique



# Causes de décès

- Maladies cardiaques : la cause la +fréquente (autopsie: hypertrophie cardiaque, maladie coronarienne)
- Infections
- Évènements neurologiques (rupture anévrisme et hémorragie intracérébrale sur HTA)

Autres manifestations rénales:

**Cancer rénal:**

- Rare
- Etudes contradictoires, mais en général, pas plus de cancers rénaux chez PKRAD
- Tumeurs svt bilatérales et de type sarcome

# Indications néphrectomie

- Infections récurrentes
- Suspicion néoplasie rénale
- Extension vers pelvis (en cas de Tx rénale)
- Hémorragies non contrôlées par embolisation