

LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE :

comment et pourquoi identifier les patients «rapidement progresseurs» vers l'insuffisance rénale terminale ?

A. BODSON (1), P. MEUNIER (2), J.-M. KRZESINSKI (3), F. JOURET (4)

RÉSUMÉ : La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une maladie héréditaire fréquente qui se caractérise par le développement progressif de kystes multiples et bilatéraux dans les reins et dans d'autres organes. La majorité des patients atteints de PKRAD évolueront, à vitesses variables, vers l'insuffisance rénale terminale (IRT). Il est donc primordial de pouvoir identifier les patients «progressseurs», c'est-à-dire les patients à risque de développer précocement une IRT, afin d'optimiser leur prise en charge. Le risque de progression peut être évalué par des critères cliniques (résumés notamment dans le PROPCKD-Score), biologiques (déclin du taux de filtration glomérulaire de 4,4 à 5,9 ml/min/an et/ou doublement de la créatininémie en moins de 36 mois) ou radiologique (volume rénal total ajusté à la taille > 600 cc/m et/ou croissance annuelle > 5 %). Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de la PKRAD. Les antagonistes sélectifs du récepteur V2 de la vasopressine, comme le tolvaptan, ont néanmoins montré un impact bénéfique sur le ralentissement de la croissance des kystes et de la vitesse de progression vers l'IRT. La prise en charge du patient atteint de PKRAD repose essentiellement sur la correction des facteurs de progression en insistant particulièrement sur l'(hyper)hydratation, le contrôle de la pression artérielle et l'arrêt du tabagisme.

MOTS-CLÉS : Polykystose rénale autosomique dominante - Progression - Insuffisance rénale terminale - Prise en charge - Tolvaptan

**AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE :
HOW AND WHY SHOULD WE IDENTIFY THE PATIENTS**

«RAPIDLY PROGRESSING» TO END-STAGE RENAL DISEASE ?

SUMMARY : Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a common inherited disease characterised by the progressive development of multiple and bilateral cysts in kidneys and other organs. Most patients with ADPKD will develop, sooner or later, end-stage renal disease (ESRD). The morbidity and mortality associated with ESRD prompt physicians to identify early ADPKD patients considered as «rapid progressors», who have the greatest risk to rapidly develop ESRD. The rate of progression can be assessed by clinical - especially with the «predicting renal outcome in polycystic kidney disease score» (PROPCKD-Score) -, biological (a decline of the glomerular filtration rate (GFR) of 4,4 - 5,9 ml/min/year and/or the doubling of serum creatinine within a 36-month period), or radiological criteria (total kidney volume (TKV) adjusted for the size > 600 cc/m and/or TKV annual growth rate > 5 %). Nowadays, there is no curative treatment for ADPKD. However, vasopressin-2 receptor antagonists, such as tolvaptan, appear to slow down the growth of renal cysts and the slope of GFR decline. The current management of ADPKD patients is mostly based on correcting the risk factors for progression, i.e. encouraging (over-)hydration, normalizing blood pressure, stimulating smoking cessation.

KEYWORDS : Autosomal dominant polycystic disease - Progression - End-stage renal disease - Management - Tolvaptan

INTRODUCTION

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une des maladies monogéniques les plus fréquentes (1/400 à 1/1.000 naissances) (1). La PKRAD se caractérise par le développement progressif de kystes rénaux bilatéraux et peut s'accompagner de manifestations extra-rénales telles que la présence d'anévrismes intracérébraux, de kystes hépatiques ou pancréatiques, d'anomalies cardiaques, de diverticulose colique, et d'anomalies du métabolisme glucidique (2). Le nombre et le volume des kystes augmentent avec l'âge. L'accumulation intrakystique de liquide entraîne une distor-

sion des reins et une compression progressive du parenchyme. Ces kystes peuvent également saigner ou s'infecter (3). A terme, la fonction rénale résiduelle peut devenir insuffisante (4). La PKRAD représente 4 à 10 % des causes d'insuffisance rénale terminale (IRT) (5).

En pratique clinique, le diagnostic de PKRAD est posé sur base d'une échographie rénale montrant la présence de kystes (< 40 ans : au moins 3 kystes uni- ou bilatéraux; à partir de 40 ans : au moins 2 kystes/rein; et > 60 ans : au moins 4 kystes/rein) dans un contexte familial compatible (6). Ces critères ont récemment été affinés par résonance magnétique nucléaire (RMN) : la présence de 10 kystes rénaux chez un sujet âgé de moins de 30 ans signe le diagnostic de PKRAD avec une sensibilité et une spécificité de 100 %. Du point de vue génétique, la PKRAD est une maladie hétérogène qui résulte de la mutation du gène

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Chef de Service, Service de Radiologie, CHU de Liège.

(3) Chef de Service, (4) Chef de Clinique, Service de Néphrologie, CHU de Liège.

PKD1 ou du gène PKD2, qui codent respectivement pour la polycystine-1 et -2 (PC1 et PC2). Le type de mutation est corrélé à la sévérité de la maladie polykystique. Les mutations, en particulier tronquantes, de PKD1 sont le plus souvent associées à une forme sévère de PKRAD conduisant à l'IRT vers l'âge de 50-55 ans. En cas de mutation du gène PKD2, l'IRT se manifeste plus tardivement (après 70 ans). D'autres facteurs participent à l'évolution plus ou moins rapide de la maladie, comme récemment résumé par Schrier et coll. (7). Dans la présente revue, nous rappelons brièvement la physiopathologie de la PKRAD, revoyons les facteurs de progression, et envisageons les approches thérapeutiques, actuelles et futures.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PKRAD

Les PC1 et PC2 forment un complexe protéique notamment présent au niveau du cil primaire de la surface apicale des cellules tubulaires. Initialement considéré comme vestigial, le cil primaire contrôle la division et la polarité cellulaires (8, 9). Les PC1 et PC2 y jouent un rôle capital, notamment en participant à l'ho-

méostasie du Ca^{2+} intracellulaire impliqué dans de nombreuses voies de signalisation (5, 10). La PC2 forme un canal cationique et la PC1 est une glycoprotéine récepteur modulant l'activité de PC2. Ce complexe multi-protéique localisé sur le cil primaire peut être activé par le flux d'urine, par la liaison de ligands urinaires ou encore, de proche en proche, par contact avec les cellules adjacentes (Figure 1). En cas de mutation d'une de ces protéines, l'interaction entre PC1 et PC2 est compromise, ce qui perturbe l'entrée du Ca^{2+} dans la cellule. Vu le rôle inhibiteur du Ca^{2+} sur l'adénylate cyclase 6 (AC6), la dysfonction du complexe PC1/PC2 entraîne un défaut d'inhibition de l'AC6, causant ainsi une accumulation intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Cet AMPc active, à son tour, la protéine kinase A, responsable de la phosphorylation et de l'insertion des canaux à eau, les aquaporines de type 2 (AQP-2), au pôle apical des cellules des tubes collecteurs (1). Au niveau du pôle basal de ces cellules, se trouve un complexe de récepteurs couplés à une protéine G (Figure 1). L'AC6 est située en aval du récepteur à vasopressine V2 (V2R) et d'un récepteur à la

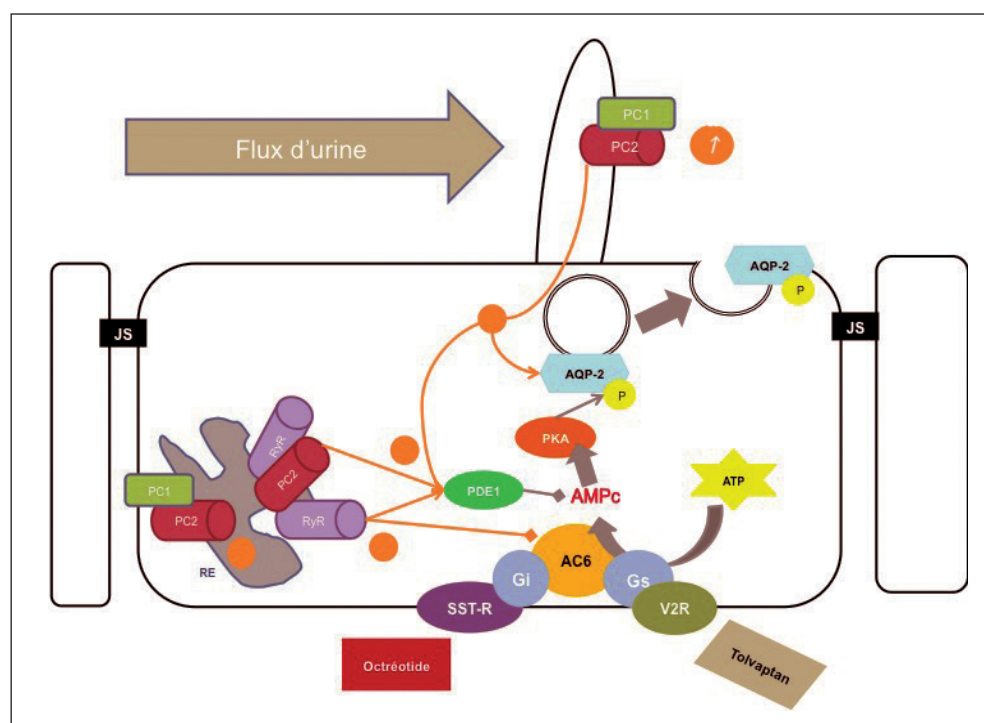


Figure 1. Schéma de la physiopathologie cellulaire de la PKRAD

Représentation d'une cellule tubulaire rénale avec son cil primaire et les PC1 et PC2. Les mécanismes d'entrée du Ca^{2+} et de régulation de l'accumulation intracellulaire d'AMPc activant la protéine kinase A responsable de la phosphorylation et de l'insertion des canaux à eau, les aquaporines de type 2 (AQP-2) au pôle apical, sont illustrés.

PC1, Polycystine 1; PC2, Polycystine 2; AQP-2, Aquaporine de type 2; RyR, Récepteur de la ryanodine; SSRT, Récepteur à la somatostatine; AC6, adénylate cyclase de type 6; V2R, Récepteur à la vasopressine de type 2; Gi, Protéine G inhibitrice; Gs, Protéine G stimulatrice; ATP, Adénosine triphosphate; AMPc, adénosine monophosphate cyclique; PKA, Protéine kinase A; PDE1, Phosphodiésterase de type 1; JS, jonctions serrées.

somatostatine (SST). La vasopressine est une hormone produite par l'hypophyse postérieure en réponse à une augmentation de l'osmolarité plasmatique. Dans les conditions physiologiques la vasopressine active V2R couplé à une protéine G stimulatrice activant l'AC6. Les antagonistes de V2R, également appelés «vaptans», constituent donc une cible thérapeutique potentielle de la PKRAD, vu leur effet inhibiteur indirect sur l'AC6. De la même façon, la SST est une hormone peptidique inhibitrice de l'AC6. Les analogues synthétiques de la SST (comme l'octréotide) pourraient contribuer à réduire la croissance des kystes en réduisant l'AMPc intracellulaire (5).

QUELS SONT LES FACTEURS DE PROGRESSION DE LA PKRAD ?

Par consensus d'experts, un patient polykystique est considéré comme «progresseur» s'il développe une insuffisance rénale chronique de stade 3 endéans les 8 ans. Cette estimation du risque de progression se réalise sur base de critères familiaux et génétiques, cliniques, biologiques et hygiéno-diététiques, que nous détaillons ci-après (Figure 2).

1. FACTEURS FAMILIAUX

L'histoire familiale

La présence dans la famille d'un ou plusieurs membres ayant développé une IRT avant l'âge de 55 ans est en faveur d'un génotype PKD1. Au contraire, si un ou plusieurs individus atteints de PKRAD maintiennent une fonction rénale

satisfaisante jusqu'à 70 ans, ceci est en faveur d'un génotype PKD2 (4). L'anamnèse familiale est donc capitale pour orienter le test génétique. Un lien direct peut également être établi entre l'hypertension artérielle (HTA) familiale et une PKRAD sévère. L'HTA chez des parents non-PKRAD est associée à un déclin plus rapide de la fonction rénale chez leur enfant atteint de PKRAD (mutation *de novo*), en particulier chez les garçons. De la même façon, l'HTA chez les parents PKRAD est associée au risque de développement d'HTA précoce chez les enfants, indépendamment du volume rénal (11).

Les facteurs génétiques

Le type de mutation est le facteur de risque principal de progression. Les patients présentant une mutation de PKD1 sont généralement atteints d'une forme de PKRAD plus sévère que ceux avec une mutation de PKD2 (4.) La sévérité de la pathologie est également influencée par l'hétérogénéité allélique, le type et la localisation de la mutation, ainsi que les polymorphismes d'autres gènes tels que l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la NO synthase endothéliale et le canal au chlore CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator gene) (7).

Le sexe et la couleur de peau

Plusieurs études démontrent que les hommes sont atteints de formes plus rapidement progressives de PKRAD que les femmes (7) et qu'ils développent souvent une HTA plus précoce et plus sévère. Concernant l'influence de l'ethnie sur la progression de la PKRAD, les sujets

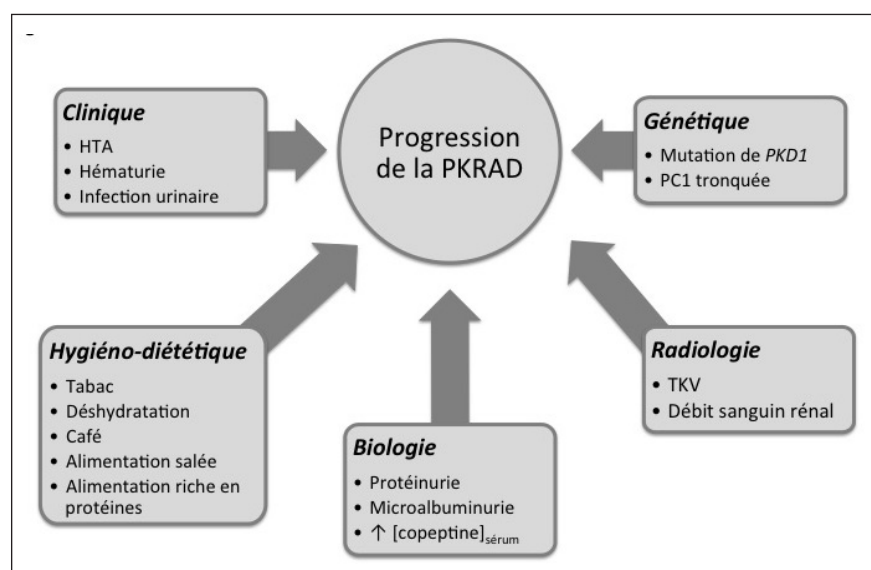


Figure 2. Les facteurs de progression de la PKRAD. Représentation des différents facteurs de progression de la PKRAD, répartis en 5 catégories : les facteurs génétiques, cliniques, biologiques, radiologiques et hygiéno-diététiques.

afro-américains évolueraient plus rapidement vers l'IRT que les sujets à peau blanche (12).

2. FACTEURS CLINIQUES

Les épisodes de complication urologique : hématurie et infection du tractus urinaire

Les épisodes d'hématurie macroscopique contribuent à l'évolution défavorable de la PKRAD (7). Différents mécanismes ont été impliqués : la présence probable d'une insuffisance rénale aiguë associée, la toxicité chronique du fer, le contexte pro-inflammatoire associé à la rupture de kystes. Les infections urinaires multiples entraînent également un déclin plus rapide de la fonction rénale. Rappelons ici la morbi-mortalité significative de l'infection intrakystique *per se* (13).

LA GROSSESSE

La grossesse n'a d'impact sur la fonction rénale que chez les patientes hypertendues, et concerne l'exacerbation de l'HTA, le risque de pré-éclampsie, de fausse couche... Notons que la PKRAD n'a pas de conséquence sur la fertilité (14).

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA)

La population PKRAD présente une prévalence élevée (55-75 %) d'HTA (2). La majorité des patients souffrent d'HTA avant la détérioration de la fonction rénale. Le développement d'une HTA s'explique par une activation excessive du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). En effet, les kystes compriment le parenchyme rénal et sa vascularisation, ce qui entraîne une ischémie tissulaire relative activant localement le SRAA (15). L'HTA est le contributeur le plus significatif d'IRC. L'impact négatif de l'HTA est encore plus important si elle apparaît précocement (durant l'enfance ou l'adolescence). La corrélation entre l'HTA, la diminution du taux de filtration glomérulaire (Glomerular Filtration Rate, GFR) et la taille des reins est significative (16).

3. FACTEURS BIOLOGIQUES

La protéinurie

La protéinurie est associée à un risque accru de progression vers l'IRC, quelle que soit la néphropathie initiale. La concentration d'albumine dans les urines est, en outre, corrélée à la vitesse de croissance des kystes. Une albumi-

nurie est un excellent marqueur de la sévérité de la PKRAD avant même qu'une diminution de GFR ne soit mise en évidence. Il est également important de rappeler que l'HTA contribue à la protéinurie (16).

La concentration sérique de copeptine

La copeptine correspond à l'extrémité carboxy-terminale du précurseur de l'arginine vasopressine (Pro-AVP). Ce marqueur, stable dans le sérum, est donc le reflet de la vasopressine circulante. Une étude néerlandaise (17) portant sur 122 patients atteints de PKRAD et 134 donneurs de rein, a montré que les patients PKRAD ont des taux élevés de copeptine en relation avec la diminution de GFR et la capacité de concentration des urines inhérente à la progression de la maladie polykystique. Par contre, chez les sujets donneurs de rein, la valeur de copeptine plasmatique n'est pas influencée par la diminution de la GFR faisant suite à la néphrectomie. Une concentration de copeptine sérique élevée est corrélée à une accélération de croissance du volume rénal total (Total Kidney Volume, TKV) et une diminution plus rapide de la GFR. La copeptine serait donc un facteur pronostique quant à la progression vers l'IRT. En moyenne, chez les patients polykystiques, la copeptine augmente de 13 % par réduction de la GFR de 10 ml/min/1,73m².

4. FACTEURS HYGIÈNO-DIÉTÉTIQUES

Les apports hydriques insuffisants

La consommation importante d'eau réduit l'osmolarité plasmatique et inactive la sécrétion de vasopressine, ce qui freinerait la genèse et la croissance des kystes (5). L'étude de Nagao et coll. (18), a démontré que l'hyperhydratation chez le rat polykystique avait une action centrale (inhibition de la sécrétion de vasopressine) et périphérique (réduction de l'expression rénale des V2R), ce qui ralentit significativement la croissance des kystes. Plus récemment, une étude pilote (19) sur un nombre restreint de sujets (13 PKRAD et 10 contrôles) a évalué les effets aigus d'une hyperhydratation (> 3 l/j pendant 7 jours) : les patients avec une excrétion d'AMPc supérieure à 2 nmol/mg Cr présentent une réduction du pouvoir de concentration urinaire. L'impact de l'hyperhydratation sur la progression de la PKRAD chez l'homme nécessite une étude prospective randomisée incluant un grand nombre de patients.

La consommation de caféine

La consommation importante de caféine participerait à la croissance des kystes (21). La caféine augmente l'AMPc par inhibition des phosphodiesterases dans les cellules tubulaires rénales, ce qui active la voie des kinases propices à la prolifération cellulaire et à la sécrétion transépithéliale d'eau et d'ions.

Le tabac

La consommation de tabac se retrouve plus volontiers chez les patients ADPKD progressifs. Le tabac augmente le risque d'IRC de façon dose-dépendante, tant pour les pathologies rénales inflammatoires que non inflammatoires.

COMMENT IDENTIFIER LES PATIENTS PROGRESSEURS ?

PROPKD SCORE

Le PROPKD Score, proposé par l'équipe de Cornec-Le Gall et coll. (22), est un score attribué aux patients atteints de PKRAD sur base de critères génétiques et cliniques (Tableau I). Le premier paramètre est le sexe; le deuxième est une HTA avant l'âge de 35 ans; le troisième est la survenue d'événements urologiques avant l'âge de 35 ans tels qu'une hématurie, une hémorragie intra-kystique, une infection de kystes, ou encore, une douleur abdominale

en lien avec la présence des kystes. Le dernier paramètre est le type de mutation : les mutations du gène PKD1 sont plus sévères que celles de PKD2 et la présence d'un codon stop dans le gène PKD1 a un impact encore plus important sur la sévérité de la maladie. Chaque paramètre attribue un nombre de points définis. En fonction de la somme obtenue, le risque de développer une forme sévère de PKRAD est plus ou moins important.

IMAGERIE

Le volume rénal, ou TKV, est un biomarqueur de l'évaluation de la PKRAD. La relation entre la TKV et la GFR est importante, en particulier dans les stades avancés de la maladie polykystique (15). L'étude CRISP (23) (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) a démontré que l'augmentation de la vitesse de croissance du TKV était corrélée à un déclin plus rapide de la GFR. Lorsque le TKV ajusté à la taille du patient atteint 600 ml/m, le patient développera une IRC de stade 3 dans les 8 ans (24). En moyenne, le TKV d'un sujet sain est d'environ 400 ml pour un homme et 300 ml pour une femme (15). Les examens de choix pour réaliser la mesure du TKV sont la RMN et le scanner (Computed Tomography, CT). La RMN présente les avantages d'être non irradiante et de fournir une excellente résolution en contraste, mais reste limitée en termes d'accessibilité. Progressivement, la méthode conventionnelle de mesure

TABEAU I. PROPKD SCORE (ADAPTÉ DE LA RÉFÉRENCE 22).

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			

du TKV par stéréotaxie (mesure du contour en 3D de chacun des reins kystiques) est remplacée par une méthode ellipsoïde (TKVe) moins fastidieuse puisqu'elle ne nécessite que la connaissance des 3 axes du rein (Figure 3) (15).

Au CHU de Liège, nous utilisons la formule :
 $[TKVe = (longueur \times largeur \times épaisseur) \times (\pi/6)]$ (25).

Elle ne peut pas s'appliquer chez les patients présentant une forme atypique de PKRAD (rein unique, asymétrie, segmentation, atrophie) (4, 23). L'utilisation de l'échographie pour la mesure du TKV reste débattue. Le grand axe rénal est, en effet, souvent difficile à mesurer de façon précise. La reproductibilité «intra- et inter-observateurs» est également une source de biais potentiel, notamment du fait de l'accessibilité des reins polykystiques. Cependant, une publication récente (24) a comparé les mesures de TKV obtenues par RMN avec les mesures échographiques du grand axe des reins polykys-

tiques en termes de prédiction de progression. La corrélation entre les deux méthodes est excellente : le patient est «progressateur» lorsque le grand axe mesuré par échographie atteint 16,5 cm et le TKV obtenu par RMN, 600 ml/m. L'échographie est un examen disponible et bon marché, mais reste opérateur-dépendant. Dans les années à venir, l'échographie 3D pourra peut-être intervenir dans le suivi de la progression des patients PKRAD (15).

POURQUOI IDENTIFIER LES PATIENTS PROGRESSEURS ?

La PKRAD reste aujourd'hui une pathologie à morbidité élevée et est associée à un coût humain et financier conséquent. Il est primordial pour les cliniciens de reconnaître les patients à risque de développer une IRT afin d'optimiser les 3 piliers de leur prise en charge, c'est-à-dire la correction des facteurs de progression, les nouvelles options thérapeutiques, et l'accompagnement du patient vers le traitement supplétif de l'IRT.

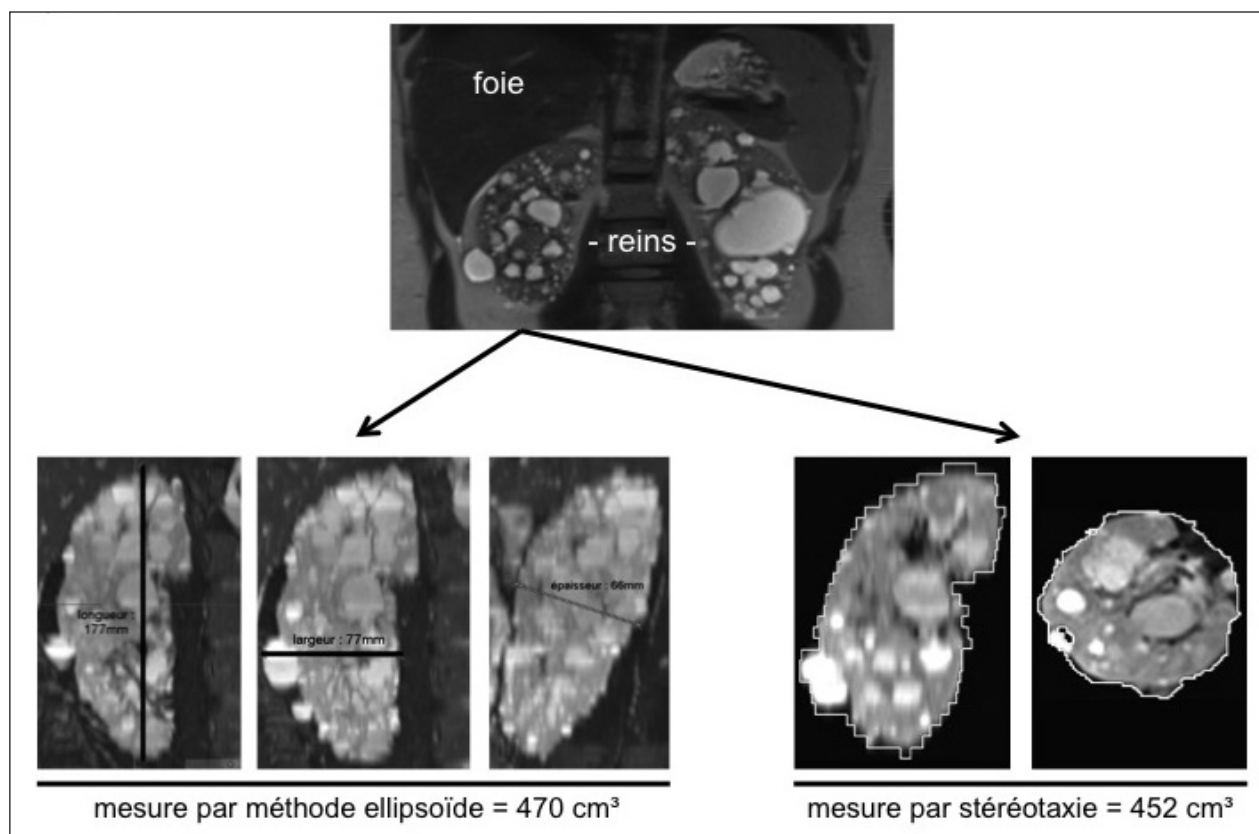


Figure 3. Volumétrie rénale par résonance magnétique.

La mesure du volume rénal (droit dans le cas présent) peut se faire par méthode ellipsoïde (selon la mesure des 3 axes et l'équation $[TKVe = (longueur \times largeur \times épaisseur) \times (\pi/6)]$) ou selon la méthode stéréotaxique (par mesure en 3D du contour rénal).

1. LA CORRECTION DES FACTEURS DE PROGRESSION

Le facteur de progression le plus important est l'HTA (4). Il vient d'être démontré qu'une pression artérielle basse ($< 110 / 75$ mmHg) réduit significativement l'augmentation du TKV et l'albuminurie. L'étude HALT-PKD (26) (prospective, randomisée, en double aveugle, placebo-contrôlée, sur 558 sujets atteints de PKRAD hypertendus), a évalué l'augmentation annuelle du TKV en fonction de la pression artérielle. Elle était significativement inférieure chez les patients avec une tension basse ($95/60 - 110/75$ mmHg) par rapport aux patients normotendus ($120/70-130/80$ mmHg). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion constituent le meilleur choix pour le traitement initial de l'HTA vu l'hyperactivation du SRAA dans la PKRAD. Le clinicien doit également insister sur les mesures hygiéno-diététiques comme une (hyper)hydratation (18), la limitation du sel (20), de la caféine (21), le contrôle des dyslipidémies et la suppression du tabac (Figure 2). Enfin, le praticien assurera le traitement des symptômes et signes cliniques liés aux complications kystiques, tels que la douleur, l'hémorragie ou l'infection.

2. LES NOUVELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Les analogues de la somatostatine

Au niveau du rein, les récepteurs à la SST ont une action inhibitrice sur la division cellulaire et la sécrétion du NaCl, notamment via l'inhibition de l'AC6 (4). Malgré des résultats prometteurs de l'essai ALADIN (27) (randomisée, placebo-contrôlée, multicentrique, sur 75 patients atteints de PKRAD) étudiant l'impact des analogues de la SST sur le ralentissement de la croissance des kystes hépatiques et rénaux à un an, le suivi à 3 ans du TKV n'a pas montré de différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo. D'autres études, toujours en cours, analysent l'impact du traitement par analogues de la SST sur le GFR, le TKV, la taille des kystes hépatiques, et la qualité de vie.

Les inhibiteurs mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)

Chez les patients PKRAD transplantés et traités par rapamycine (Sirolimus®), le volume des kystes hépatiques et rénaux apparaît plus petit que chez les autres patients PKRAD transplantés. Plusieurs études expérimentales ont confirmé cette hypothèse dans des modèles animaux de PKRAD (28, 29). Malheureusement,

deux études indépendantes n'ont pas confirmé de bénéfice sur le TKV et sur le GFR chez l'homme (28, 29). Aux doses usuelles, l'utilisation des inhibiteurs des mTOR n'a pas prouvé leur utilité dans le traitement de la PKRAD. Rappelons, en outre, que les inhibiteurs des mTOR ne sont pas dépourvus d'effets secondaires tels que leucopénie, thrombocytopénie, hyperlipidémie.

Les antagonistes sélectifs du récepteur V2 de la vasopressine

Les vaptans sont des antagonistes sélectifs du V2R, ce qui favorise l'excrétion rénale d'eau libre (sans perte ionique associée) (30). Le tolvaptan est un médicament déjà utilisé pour traiter certaines formes d'hyponatrémie (30). En bloquant le V2R des cellules du canal collecteur, le tolvaptan contribue à la réduction de la concentration d'AMPc intracellulaire, acteur clé de la physiopathologie de la PKRAD (Figure 1). De nombreux modèles animaux ont démontré indépendamment que le blocage pharmacologique du VR2 ralentit la croissance des kystes et préserve la fonction rénale. Chez l'homme, le tolvaptan ralentit de moitié la vitesse de croissance des kystes (31) (étude TEMPO de phase 3, randomisée, multicentrique, double aveugle, placebo-contrôlée sur 1.445 patients PKRAD de 18 à 50 ans avec $\text{TKV} \geq 750$ ml, $\text{CrCl} \geq 60$ ml/min/1,83 pour une durée de 3 ans). L'augmentation du TKV était moindre dans le groupe tolvaptan par rapport au groupe placebo. Ce ralentissement de croissance du volume rénal s'est accompagné d'une réduction du déclin de la GFR. En moyenne, le tolvaptan retarderait l'arrivée en IRT de 6,5 ans. Il diminuerait également la survenue de complications liées aux kystes, telles que la douleur, l'infection, l'hématurie. Néanmoins, ce médicament présente, par son action aquarétique, des effets indésirables majeurs tels que la polyurie, la pollakiurie, la nycturie et une exacerbation de la soif difficilement supportable chez plus d'un tiers des patients. Une altération des tests hépatiques a été observée chez ~5 % des patients, ce qui rend nécessaire un contrôle biologique régulier surtout en début de traitement (30). En mai 2015, l'Agence Européenne du Médicament (EMA : European Medicines Agency) a autorisé la mise sur le marché européen du tolvaptan à visée thérapeutique chez le patient atteint de PKRAD (32). Vu le coût et les effets secondaires de ce médicament, il sera indispensable de bien sélectionner les patients

à qui le traitement bénéficiera le plus, c'est-à-dire les patients les plus progressifs.

3. L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT VERS LE TRAITEMENT DE L'IRT, À SAVOIR LA DIALYSE OU LA GREFFE RÉNALE

La prise en charge des patients atteints de PKRAD sus-décrite vise à ralentir la progression de la maladie dans l'espoir de retarder l'arrivée en IRT. Aucun traitement actuellement disponible n'est curatif. Pour un nombre important de patients, le développement d'une IRT nécessitera, à un moment donné, un traitement supplétif, tel que la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ou la transplantation rénale. L'équipe néphrologique, incluant infirmiers, diététiciens, assistants sociaux, médecins et chirurgiens, se doit d'accompagner au mieux le patient et de lui proposer les solutions les plus adaptées.

CONCLUSION

Il est aujourd'hui possible de mieux identifier les patients atteints de PKRAD à haut risque de progression grâce à des informations cliniques et génétiques, et grâce à des biomarqueurs biologiques et radiologiques (Figure 2).

Chaque patient atteint de PKRAD devrait idéalement bénéficier d'une telle évaluation afin d'être informé au mieux de son risque individuel de progression vers l'IRT et, partant, d'optimiser sa prise en charge (Figure 3). Il est essentiel de corriger les facteurs de progression chez tous les patients atteints de PKRAD, d'insister sur le contrôle strict de la pression artérielle, l'arrêt du tabac et l'intérêt très probable de l'(hyper)hydratation. Dans un futur proche, un traitement par tolvaptan pourra être proposé à certains patients, *a priori* identifiés comme «progressifs», afin de retarder la survenue de l'IRT tout en veillant à privilégier leur qualité de vie.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les membres du service de Néphrologie et de Radiologie pour la qualité de leur investissement personnel et professionnel dans la prise en charge des patients atteints de PKRAD au CHU de Liège. Les auteurs remercient le Dr A. Tromba du Service de Radiologie du CHU de Liège pour les images illustrant la Figure 3.

BIBLIOGRAPHIE

- Harris PC, Torres VE.— Review series Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest*, 2014, **124**, 2315-2324.
- Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Palacz J, et al.— Association of kidney and cysts dimensions with anthropometric and biochemical parameters in patients with ADPKD. *Ren Fail*, 2015, **6049**, 1-6.
- Jouret F, Lhomel R, Beguin C, et al.— Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, **6**, 1644-1650.
- Alam A.— Risk factors for progression in ADPKD. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, **24**, 290-294.
- LaRiviere WB, Irazabal M V, Torres VE.— Novel therapeutic approaches to autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transl Res*, 2015, **165**, 488-498.
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al.— Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*, 2009, **20**, 205-212.
- Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai M, et al.— Predictors of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol*, 2014, **25**, 2399-2418.
- Qian QI.— Antagonistes de la vasopressine dans la polykystose rénale. *Physiol Bethesda*, 2005, **7**, 91-105.
- Takiar V, Caplan MJ.— Polycystic kidney disease: Pathogenesis and potential therapies. *Biochim Biophys Acta*, 2011, **1812**, 1337-1343.
- Merrick D, Bertuccio C, Chapin HC, et al.— Polycystin-1 cleavage and the regulation of transcriptional pathways. *Pediatr Nephrol*, 2014, **29**, 505-511.
- Schrier RW, Johnson AM, McFann K, et al.— The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2003, **64**, 1792-1799.
- Johnson A.— Clinical Course and Disease in Blacks. *J Am Soc Nephrol*, 1994, **4**, 1670-1674.
- Jouret F, Lhomel R, Devuyst O, et al.— Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease : attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, **27**, 3746-3751.
- Chapman B, Johnson M, Gabow P.— Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 1994, **5**, 1178-1185.
- Alam A, Dahl NK, Lipschutz JH, et al.— Total kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease : a biomarker of disease progression and therapeutic efficacy. *Am J Kidney Dis*, 2015, **66**, 564-576.
- Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE.— Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease : the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, **1**, 148-157.
- Zittema D, van den Berg E, Meijer E, et al.— Kidney Function and Plasma Copeptin Levels in Healthy Kidney Donors and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, **9**, 1553-1562.

18. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al.— Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, 2220-2227.
19. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, et al.— A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, **5**, 693-697.
20. Riccio E, Di Nuzzi A, Pisani A.— Nutritional treatment in chronic kidney disease : the concept of nephroprotection. *Clin Exp Nephrol*, 2015, **19**, 161-167.
21. Belibi F.— The Effect of Caffeine on Renal Epithelial Cells from Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 2723-2729.
22. 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.
23. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al.— Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease : a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol*, 2015, **26**, 160-172.
24. Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskouei F, et al.— A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2015, **88**, 146-151.
25. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, et al.— Kidney volume estimations with ellipsoid equations by magnetic resonance imaging in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron*, 2015, **129**, 25-262.
26. Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, et al.— Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 2014, **2014**, 1-12.
27. Caroli A, Perico N, Perna A, et al.— Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN) : a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2013, **382**, 1485-1495.
28. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al.— Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 830-840.
29. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al.— Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 820-829.
30. Rotar L, Serra AL, Petzold K.— Le tolvaptan pour le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante – état actuel des connaissances. *Forum Med Suisse*, 2014, **14**, 350-351.
31. Horie S. Will introduction of tolvaptan change clinical practice in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int*, 2015, **88**, 14-16.
32. European Medicines Agency.— http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=tolvaptan&category=human&isNewQuery=true

Les demandes de Tirés à part doivent être adressées au Dr. F. Jouret, Service de Néphrologie , CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : francois.jouret@chu.ulg.ac.be