

Polykystose hépatorénale : développements récents

Auteur : O. Bonny H. Chehade F. Fellmann S. D. Qanadli F. Barbey

Numéro : 3238
Sujet: Néphrologie

La polykystose hépatorénale est une des maladies génétiques les plus fréquentes et le médecin de premier recours peut être amené à orienter ces patients. Grâce aux avancées récentes en recherches clinique et fondamentale, des traitements spécifiques seront probablement disponibles d'ici une année. Nous discutons ici les nouveaux critères diagnostiques de la polykystose, l'intérêt de la volumétrie rénale par IRM, la pathogenèse ainsi que les essais cliniques en cours.

introduction

La polykystose hépatorénale (PKD) est la plus fréquente des maladies rénales génétiques, avec une incidence de 1 : 800 naissances. Elle se caractérise par le développement de kystes au sein de divers organes : rein, foie, pancréas..., mais également par des manifestations non kystiques : anévrysmes, valvulopathies cardiaques, diverticules coliques... Sa morbidité et sa mortalité sont liées principalement aux complications rénales et cardiovasculaires.¹ La PKD est responsable d'environ 10% des cas d'insuffisance rénale terminale (IRT) dialysés ou transplantés, ainsi que d'un nombre important de cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) suivis ambulatoirement.

La PKD est transmise sur un mode autosomique dominant ; elle est génétiquement hétérogène. Des mutations des gènes PKD1 (chromosome 16) et PKD2 (chromosome 4) expliqueraient respectivement environ 85 et 15% des cas. Si la pénétrance de la maladie est complète, son expression phénotypique est très variable, y compris au sein d'une même famille, suggérant l'intervention de facteurs génétiques et/ou environnementaux modifiants.

évolution naturelle de la néphropathie

Le nombre et la précocité de l'apparition des kystes sont les principaux déterminants de l'évolution naturelle de la néphropathie, contrairement à la vitesse de croissance des kystes.² Ces derniers peuvent se développer à partir de n'importe quel segment de tubule rénal. Leur croissance se fait par différenciation et prolifération cellulaire, perte de l'orientation de la division cellulaire et transformation des cellules épithéliales tubulaires à vocation absorbative en cellules sécrétrices. A terme, moins de 10% de l'ensemble des tubules génèrent des kystes et cela même si toutes les cellules tubulaires sont porteuses de la mutation. Ceci suggère l'intervention d'un ou de facteur(s) déclenchant la kystogenèse. Des études récentes faites chez la souris suggèrent que la prolifération cellulaire induite par une ischémie pourrait être l'un de ces promoteurs.³

La croissance des kystes s'accompagne d'une inflammation interstitielle à l'origine d'une fibrose interstitielle progressive et secondairement de l'IRC. La destruction progressive de l'architecture de la médulla entraîne des troubles de la concentration de l'urine par résistance périphérique à l'effet de la vasopressine et la survenue d'une acidurie hypocitraturique contribuant à la formation de calculs rénaux chez certains patients.

Le déclenchement de l'IRC est difficilement prédictible pour un individu donné. En effet, chez la majorité des patients, l'élévation de la créatininémie ne survient que tardivement, alors que les reins sont déjà fortement déformés. Une fois l'IRC installée, la perte de fonction rénale est d'environ 5 ml/min/an. Le type de mutation (PKD1 > PKD2 ; mutations PKD1 proximales > distales), le sexe masculin, un épisode d'hématurie macroscopique avant 30 ans, une hypertension artérielle (HTA) avant 35 ans et/ou non contrôlée, constituent les facteurs déterminants de la vitesse de progression de l'IRC. L'âge d'atteinte de l'IRT est en moyenne de 54 et 74 ans, respectivement en cas de mutations PKD1 ou PKD2. Finalement, l'IRT concerne environ 70% des patients PKD1 à l'âge de 60 ans et la moitié des patients PKD2 à l'âge de 75 ans. Ce décalage entre la croissance progressive des reins et la stabilité de la créatininémie rend nécessaire

la recherche d'un marqueur précoce de l'évolution de la néphropathie.

volume rénal total

La relation entre le volume rénal total (VRT) et la fonction rénale a été récemment étudiée par un consortium (Consortium for radiologic imaging studies of polycystic kidney disease, CRISP). La mesure du VRT par IRM a été effectuée chez 232 patients PKD1 ou PKD2, non urémiques.⁴ A l'inclusion, le VRT moyen était de 1060 ± 642 ml, comparé à 196 ml chez des sujets sains. Après trois ans de suivi, l'augmentation moyenne du VRT était de 5,3% par an ($p < 0,001$) selon une courbe exponentielle et comparable entre les deux reins (figure 1) ; la mesure du volume kystique total suit la même croissance. Les patients avec un VRT initial > 1500 ml présentaient un taux de croissance et une baisse de la fonction rénale significativement plus marqués que les patients avec VRT initial ≤ 1500 ml et ceci indépendamment de l'âge. Ces résultats ont démontré l'intérêt du VRT en tant que facteur pronostique de la fonction rénale aux stades initiaux de la PKD et comme méthode d'évaluation de la réponse thérapeutique.

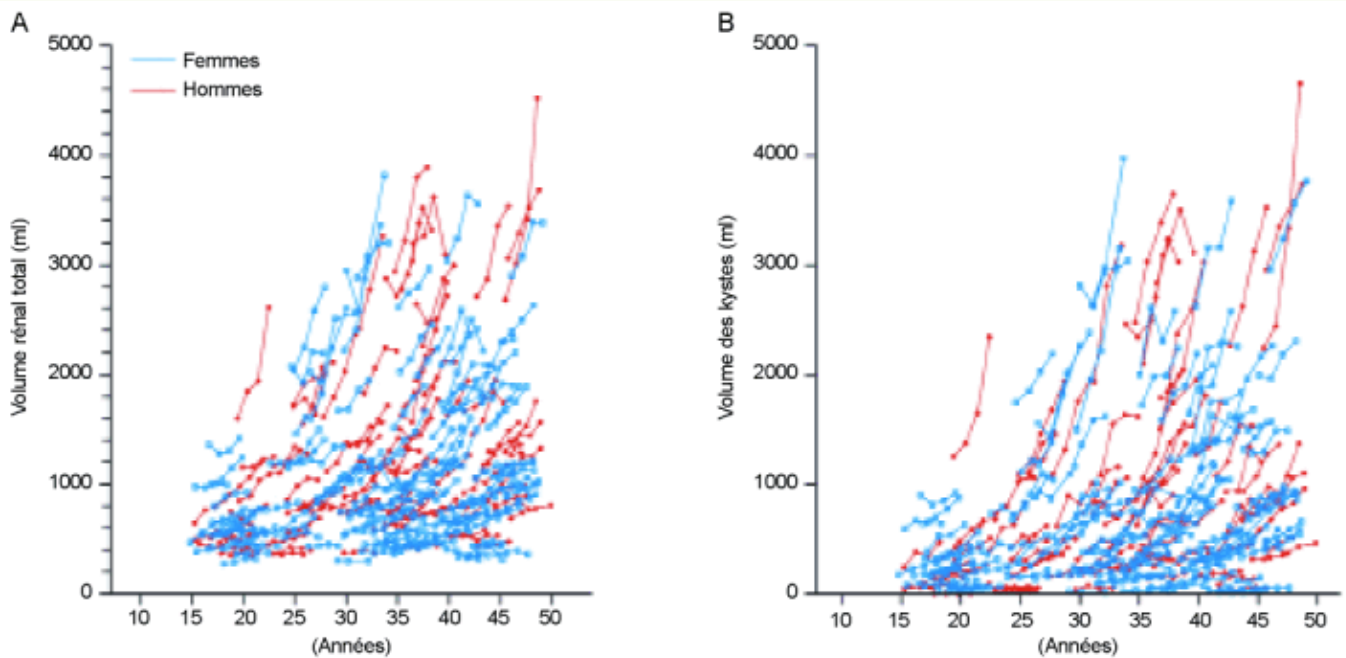


Figure 1. Relation entre le volume total du rein (A) ou le volume des kystes (B) et l'âge des femmes (en bleu) ou des hommes (en rouge) inclus dans l'étude CRISP⁴

Les lignes relient les résultats de quatre mesures/patient au cours des trois ans de follow-up. Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

L'IRM, en raison de son innocuité et de sa reproductibilité, constitue l'examen de choix pour mesurer le VRT. Les images sont acquises dans le plan coronal en utilisant une séquence en pondération T2 permettant de créer, sans injection de gadolinium, un contraste entre le parenchyme et les kystes (figure 2). Le VRT est calculé après segmentation des reins sur chaque image (figure 2). La technique bénéficie d'une très bonne reproductibilité.⁴⁻⁶ Cette méthode a été récemment mise en place dans le Département de radiologie du CHUV. Il est également possible d'acquérir les images IRM dans un centre périphérique et de les transmettre pour analyse au CHUV.

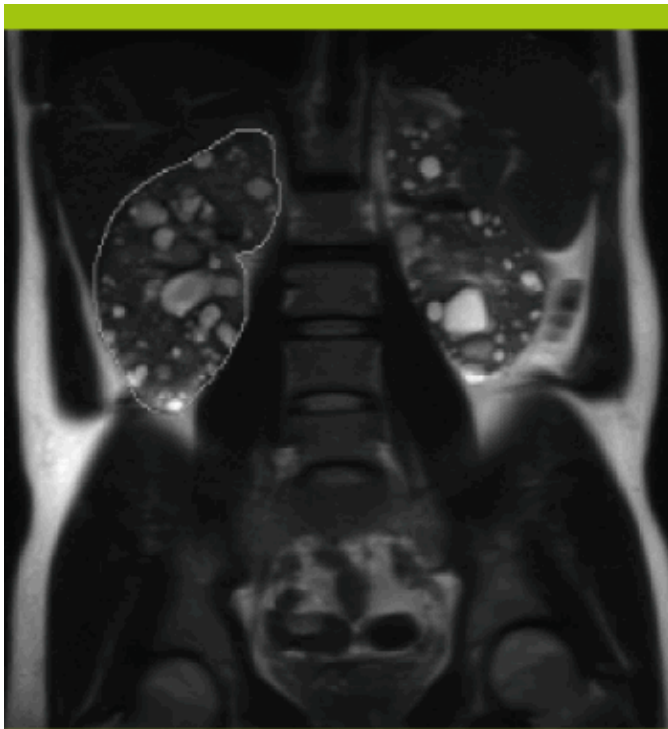


Figure 2. IRM et volumétrie rénale

Image dans le plan coronal en pondération T2.
Segmentation du rein droit.

diagnostic radiologique

Le risque de transmission de la mutation de parent à enfant est de 50%. La mise en évidence radiologique des kystes reste l'élément clé du diagnostic, avec certaines limitations cependant : une apparition tardive des kystes (mutations PKD2) et la prévalence de kystes rénaux sporadiques dans la population normale.

Le dépistage se fait généralement par échographie en raison de son innocuité et moindre coût. Depuis 1994, on utilise les critères diagnostiques de Ravine, validés seulement pour la forme PKD1.⁷ Récemment, de nouveaux critères échographiques universels, indépendants du génotype PKD1 ou PKD2, ont été proposés par Pei (tableau 1).⁸ Ces critères ont une valeur prédictive positive de 100% chez tout sujet à risque :

- entre 15 et 39 ans et porteur d'au moins trois kystes rénaux unis ou bilatéraux ;
- entre 40 et 59 ans et porteur d'au moins deux kystes dans chaque rein ;
- ≥ 60 ans et porteur d'au moins quatre kystes dans chaque rein.

Tableau 1. Critères échographiques du diagnostic de polykystose hépatorénale (PKD)
 VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

Age (années)	Critères diagnostiques échographiques	VPP (%)	VPN (%)
Anciens critères de Ravine validés pour PKD1			
15-29	≥ 2 kystes unilatéraux ou bilatéraux	99	88
30-39	≥ 2 kystes dans chaque rein	100	87
40-59	≥ 2 kystes dans chaque rein	100	95
≥ 60	≥ 4 kystes dans chaque rein	100	100
Critères révisés de Pei unifiés PKD1 et PKD2			
15-29	≥ 3 kystes unilatéraux ou bilatéraux	100	85
30-39	≥ 3 kystes unilatéraux ou bilatéraux	100	96
40-59	≥ 2 kystes dans chaque rein	100	95
≥ 60	≥ 4 kystes dans chaque rein	100	100
Critères d'exclusion de Pei			
15-29	≤ 1 kyste	97	91
30-39	≤ 1 kyste	94	98
40-59	≤ 2 kystes	97	100
≥ 60	≤ 4 kystes dans chaque rein	100	100

Il existe cependant, chez les sujets à risque entre 15 et 29 ans, un taux de 14% de faux négatifs, correspondant en majorité à des cas PKD2. Cette limitation est cruciale lors qu'il y a lieu d'exclure formellement le diagnostic de PKD dans l'optique d'une transplantation rénale intrafamiliale à donneur vivant. Un diagnostic d'exclusion (valeur prédictive négative de 100%) pourra, par contre, être retenu en présence de ≤ 2 kystes chez tout apparenté de plus de 40 ans.

Ces critères ont été validés pour le diagnostic échographique. La sensibilité du CT-scan et de l'IRM est supérieure à l'échographie, avec un seuil de détection de ≥ 0,3 cm de diamètre kystique comparé à ≥ 0,5 cm pour l'échographie. Ces techniques à haute résolution ont pour corollaire de détecter davantage de kystes sporadiques que l'échographie. Leur valeur prédictive négative est donc supérieure à cette dernière.

diagnostic génétique

L'analyse génétique directe ou indirecte n'est pas proposée en routine. Les techniques actuelles rendent possible l'identification de la mutation causale dans environ 90% des cas. Une telle analyse, couverte par l'assurance de base, n'est pas encore à disposition en Suisse. Il est également possible de réaliser une étude indirecte afin de déterminer si un apparenté a hérité ou non de la mutation. Les indications d'une analyse génétique sont :

- le diagnostic prénatal : demandé par certaines familles sévèrement atteintes ;
- la transplantation rénale intrafamiliale à donneur vivant : afin d'exclure la mutation chez un donneur potentiel jeune n'ayant pas de critères radiologiques de PKD ;
- la confirmation d'une mutation de novo.

pathogénèse

Le produit des gènes PKD1 et PKD2, les polycystines 1 et 2, sont des protéines transmembranaires exprimées de manière ubiquitaire dans l'organisme ainsi que dans différents compartiments intracellulaires. Ces deux protéines sont en particulier exprimées sous forme d'un complexe dans le cil primaire, une sorte d'antenne que possède chaque cellule afin de la renseigner sur son environnement extérieur (figure 3). Les cellules tubulaires détecteraient ainsi la présence du flux urinaire grâce à la flexion du cil produite par l'écoulement de la pro-urine, étape déclenchant une élévation du calcium intracellulaire.

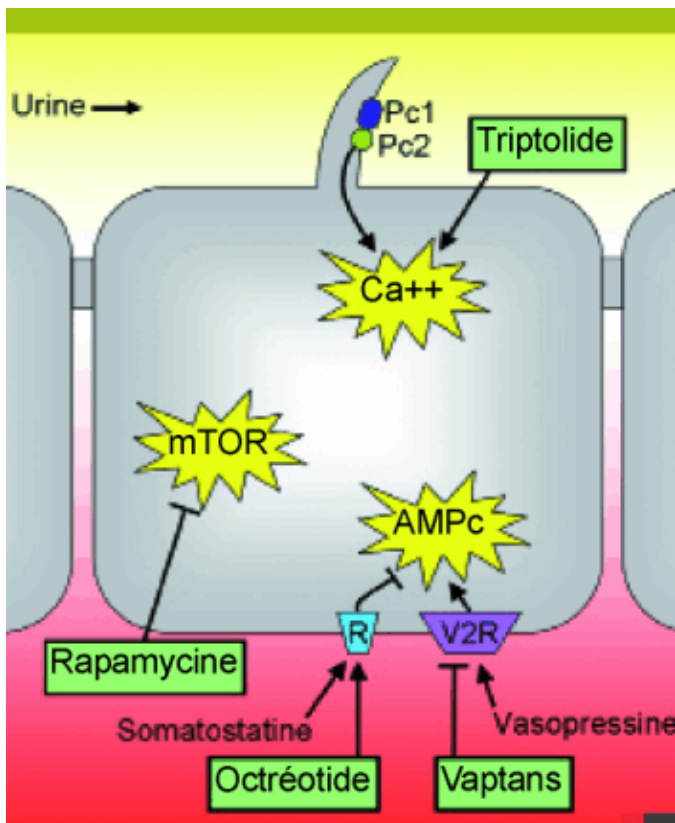


Figure 3. Voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la pathogenèse de la polykystose et cibles thérapeutiques

Pour une cellule tubulaire normale, le flux urinaire est détecté par le cil primaire via les polycystines 1 et 2 (Pc1 et Pc2). Il contribue à élever le calcium intracellulaire. En cas de PKD, on constate une diminution du calcium intracellulaire, une activation de la voie mTOR et une augmentation de l'AMPc intracellulaire. Les nouvelles approches thérapeutiques consistent à restaurer le niveau de calcium intracellulaire en libérant du calcium du réticulum avec le triptolide, à inhiber la voie mTOR avec la rapamycine, à diminuer la concentration d'AMPc en inhibant l'effet de la vasopressine avec le tolvaptan ou en utilisant un analogue de la somatostatine.

Des études in vitro et chez l'animal ont permis d'identifier dans les cellules épithéliales parakystiques des perturbations de certaines voies de régulation qui ont permis de définir des approches pharmacologiques ciblées sur :

- le calcium intracellulaire : son taux est abaissé dans les cellules épithéliales intrakystiques par rapport aux cellules normales ;
- l'AMPc : son taux intracellulaire est élevé dans de nombreux modèles de PKD. La concentration abaissée de calcium intracellulaire et les anomalies de la concentration urinaire pourraient, en activant la production de vasopressine, élever l'AMPc ;
- la voie mTOR : elle déclenche la prolifération cellulaire. Elle est suractivée dans la PKD.

études en cours

Hormis les mesures de néphroprotection habituelles, indispensables, il n'y a pas encore de traitement spécifique reconnu de la PKD. L'espoir se concentre actuellement sur des substances pharmacologiques qui ont déjà été validées sur des modèles murins de PKD ou dans de petites études chez l'homme. De larges études prospectives sont en cours ou en voie d'être terminées. Elles sont axées principalement sur la croissance kystique (foie et reins) et concernent quatre types de substances et leurs voies de signalisation intracellulaires (figure 3 ; tableau 2).

Tableau 2. Etudes cliniques en cours

VRT : volume rénal total ; GFR : taux de filtration glomérulaire.

Traitements	Doses et/ou taux visés	Durée (mois)	Critères d'inclusion	Paramètre principal d'évaluation de l'effet	Promoteur de l'étude	Nombre de sujets	Fin projetée de l'étude
Rapamycine et dérivés							
Sirolimus NCT00346918	2 mg/j	18	18 < âge < 40 GFR > 70 ml/min	VRT (IRM)	Université de Zurich, (Suisse)	100	Juin 2010
Sirolimus NCT00286156	3-5 (low) et 5-8 (high) ng/ml	12	18 < âge < 75 Groupe 1 : GFR > 60 ml/min Groupe 2 : 25 < GFR < 59 ml/min	Fonction rénale (Iothalamate)	Cleveland Clinic, (Etats-Unis)	45	
Sirolimus NCT00920309	1 mg/j 4-6 ng/ml	24	18 < âge < 70 GFR > 60 ml/min VRT > 1500 ml	VRT	Yale University, (Etats-Unis)	45	Juin 2009
Sirolimus NCT00491517 SIRENA	3 mg/j 10-15 ng/ml	6	18 < âge < 80 GFR > 40 ml/min Protéinurie < 0,5g/j	VRT	Mario Negri Institute, (Italie)	16	Décembre 2009
Évérolimus NCT00414440	5 mg/j	24	18 < âge < 65 GFR 30-90 ml/min	VRT	Novartis, (Allemagne)	400	Décembre 2009
Évérolimus NCT01009957	1,5 mg/j	24	> 18 ans GFR 30-60 ml/min	Fonction rénale et VRT	A. Manzoni Hospital, (Italie)	90	Décembre 2012
Antagonistes V2R							
Tolvaptan NCT00428948 (TEMPO3/4)	45/15 60/30 90/30 mg/j	36	18 < âge < 50 GFR > 60 ml/min VRT > 750 ml	VRT (IRM)	Otsuka Pharma, (Japon)	1500	Janvier 2011
Somatostatine							
Octréotide-LAR NCT00309283 ALADIN	40 mg/mois	36	18 < âge < 75 GFR > 40 ml/min	VRT (IRM)	Mario Negri Institute, (Italie)	78	Juin 2011
Triptolide							
Triptolide NCT00801268	60 mg/j	PD	15 < âge < 70 GFR > 30 ml/min	VRT (IRM)	Nanjing University, (Chine)	150	Juin 2011

Inhibiteurs de la voie mTOR

Il s'agit du sirolimus et de l'évérolimus, qui sont déjà utilisés comme immunosuppresseurs en transplantation. Leurs effets secondaires sont ainsi bien connus : œdèmes généralisés, dyslipidémie, protéinurie, pneumopathie interstitielle aiguë, toxicité médullaire et risque d'infertilité. Les études en cours utilisent des doses inférieures ou équivalentes à celles utilisées en transplantation et semblent bien tolérées à court terme.⁹

Antagonistes du récepteur à la vasopressine (V2R)

V2R module le taux d'AMPC, qui est trop élevé dans les cellules parakystiques. Des études ont montré que le croisement d'un rat Brattleboro AVP^{-/-} (qui n'a pas de vasopressine) avec un rat porteur de la mutation PKD entraînait, chez les descendants PKD/AVP^{-/-}, la quasi-absence de formation de kystes rénaux.¹⁰ Deux antagonistes spécifiques de V2R ont été développés (OPC31260 et tolvaptan) et sont testés dans de grandes études multicentriques. L'effet secondaire attendu du tolvaptan est l'hyperdiurèse avec un risque de déshydratation. La localisation de V2R étant exclusivement rénale, le tolvaptan n'a pas d'effet sur les kystes hépatiques.

Somatostatine et analogues

L'octréotide est un analogue synthétique à longue durée d'action de la somatostatine. Une fois lié au récepteur de la somatostatine, l'octréotide, en inhibant la production d'AMPC, ralentit la croissance kystique. Ce médicament étant utilisé dans le traitement de l'acromégalie, ses effets secondaires sont également connus : troubles digestifs et risque d'intolérance au glucose. Dans une étude récente, le lanréotide a provoqué, après six mois, une réduction significative du volume de foies multikystiques dans le groupe

traité comparé au groupe placebo. De même, le VRT a diminué de 1,5% dans le groupe traité et augmenté de 3,4% dans le groupe contrôle.¹¹ Ces effets ont été confirmés par un autre groupe.¹²

Triptolide

Dérivé d'une herbe chinoise, *Tripterygium wilfordii*, le triptolide a de nombreux usages thérapeutiques en oncologie et en immunologie. Dans le cadre de la PKD, le triptolide, en normalisant le taux de calcium intracellulaire, inhiberait la prolifération cellulaire.¹³ Cet effet a déjà été démontré sur des modèles de souris PKD¹⁴ et une étude clinique chinoise est en cours.

conclusions

En cas de confirmation prochaine de l'efficacité de ces traitements chez l'homme, la prise en charge de la PKD pourrait être bouleversée. Au-delà de l'espoir légitime pour les patients et leurs familles, plusieurs années seront néanmoins nécessaires pour valider des protocoles thérapeutiques (mono-, bi- ou trithérapies ? dosages ? effets secondaires à long terme ? durée des traitements ?...) et préciser leurs indications en fonction du stade de la néphropathie et de l'âge des patients (enfants ?). Cela passera également par la formation continue des médecins impliqués dans la prise en charge de patients PKD et l'information des patients (journaux ; associations de patients de type Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG)).

Bibliographie : 1 Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2048-56. 2 Harris PC, Bae KT, Rossetti S, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3013-9. 3 Patel V, Li L, Cobo-Stark P, et al. Acute kidney injury and aberrant planar cell polarity induce cyst formation in mice lacking renal cilia. *Hum Mol Genet* 2008; 17:1578-90. 4 ** Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:2122-30. 5 Bae KT, Commean PK, Lee J. Volumetric measurement of renal cysts and parenchyma using MRI : Phantoms and patients with polycystic kidney disease. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:614-9. 6 Kistler AD, Poster D, Krauer F, et al. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 2009;75:235-41. 7 Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994;343: 824-7. 8 ** Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205-12. 9 Serra AL, Kistler AD, Poster D, et al. Safety and tolerability of sirolimus treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3334-42. 10 Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:102-8. 11 van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009;137:1661-8.e1-2. 12 Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:206-16. 13 Leuenroth SJ, Okuhara D, Shotwell JD, et al. Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:4389-94. 14 Leuenroth SJ, Bencivenga N, Igarashi P, Somlo S, Crews CM. Triptolide reduces cystogenesis in a model of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1659-62. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse
revue.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :
revue.medhyg.ch/article.php3?sid=34702