

**Avertissement** : Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 19 Septembre 2017

Hôpital cantonal de Genève

## Le point sur le traitement de la polykystose rénale autosomale en 2017

Prof. P.Y. Martin

La polykystose rénale ou polycystic kidney disease (PKD) est fréquente (soit 1/400-1/1000), ubiquitaire et autant chez les hommes que chez les femmes.

Elle est le résultat d'anomalies génétiques de protéines nommées polycystines . 85% des PKD sont dues à une anomalie de la protéine PKD1 et 15% de la protéine PKD2.

Dans 90-95% des familles PKD les protéines défectueuses sont identifiées, par contre dans 10-15% des cas il n'y a pas d'anamnèse familiale (AF).

Les kystes sont bilatéraux, symétriques, ils touchent tous les tubules, surtout les tubes collecteurs, et les patients deviennent symptomatiques à l'âge adulte.

L'insuffisance rénale terminale (ESRD pour end stage renal disease) est atteinte aux alentours de 53.4 ans pour PKD1 et aux alentours de 72.7 ans pour PKD2.

Entre 40-75% des patients évoluent vers une ESRD avant 65 ans.

PKD représente 10% des causes d'ESRD et c'est la 4<sup>e</sup> cause...

On pose le diagnostic entre 10 et 30 ans lorsque l'AF est positive et qu'il y a 2 kystes ou plus à l'échographie (US)...entre 30 et 40 ans lorsque l'AF est positive et qu'il y a plus de 2 kystes par rein.

Malgré une AF positive, après 40 ans, s'il y a moins de 2 kystes par rein, le diagnostic est exclu.

Sans AF, avec des reins de grandes tailles, symétriques, et plus de 10 kystes par rein, avec des kystes hépatiques, le diagnostic est sûr..

S'il n'y a pas d'AF, que le patient a moins de 40ans, que les reins ne sont pas agrandis, qu'il y a peu de kystes, qu'ils ne sont pas symétriques, et qu'il n'y a pas de kystes hépatiques, le diagnostic se discute et c'est l'indication à effectuer un testing génétique.

Les complications sont classiquement l'hypertension artérielle (HTA) avant 35 ans , les infections urinaires, les hématuries, et les douleurs dans les flancs. Ces complications signent un risque élevé d'arriver en ESRD.

Jusqu'en 2010, les traitements consistaient en traitement précoce de l'HTA, surtout avec les IEC, et la prise en charge des infections, des lithiases, et des douleurs par médicaments ou chirurgie...Un régime pauvre en sel et en caféine (une légende urbaine disait que la caféine stimulait la croissance des kystes ??)...des boissons abondantes, minimum 2l/j.et un suivi cardiovasculaire....Il fallait aussi détecter et

traiter les complications extrarénales tels anévrysmes cérébraux, diverticulites et prolapsus mitraux...

Malgré les efforts de prise en charge optimale aucun retard n'est obtenu dans la progression vers l'ESRD de 1991 à 2010...

La PKD continue son évolution malgré les traitements...

Après un long plateau jusqu'à vers 50 ans, s'installe un défaut de concentration des urines, une HTA, une protéinurie, puis une perte rapide de la fonction rénale. Ce sont les kystes qui grandissent qui en sont la cause.

Le "Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP)" a établi que 90% des patients ont des kystes qui grandissent de 4-5% par an, même si la fonction rénale reste stable, et que c'est en fonction de la taille des kystes, donc du volume rénal total que l'on peut établir un pronostic.

Il existe même des calculateurs ( <http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754> ) permettant de quantifier le volume et d'en tirer un pronostic...

Les mutations PKD1 et PKD2 transforment les cellules arrangées sous forme de tubules, en cellules se disposant sous la forme de kystes, et qui se mettent, suite à un changement de polarité à sécréter un liquide faisant grandir le kyste et s'accompagnant d'un état inflammatoire.

La nouveauté c'est qu'en inhibant l'AMPcyclique (AMPc) on inhibe la prolifération cellulaire et on freine le développement des kystes.

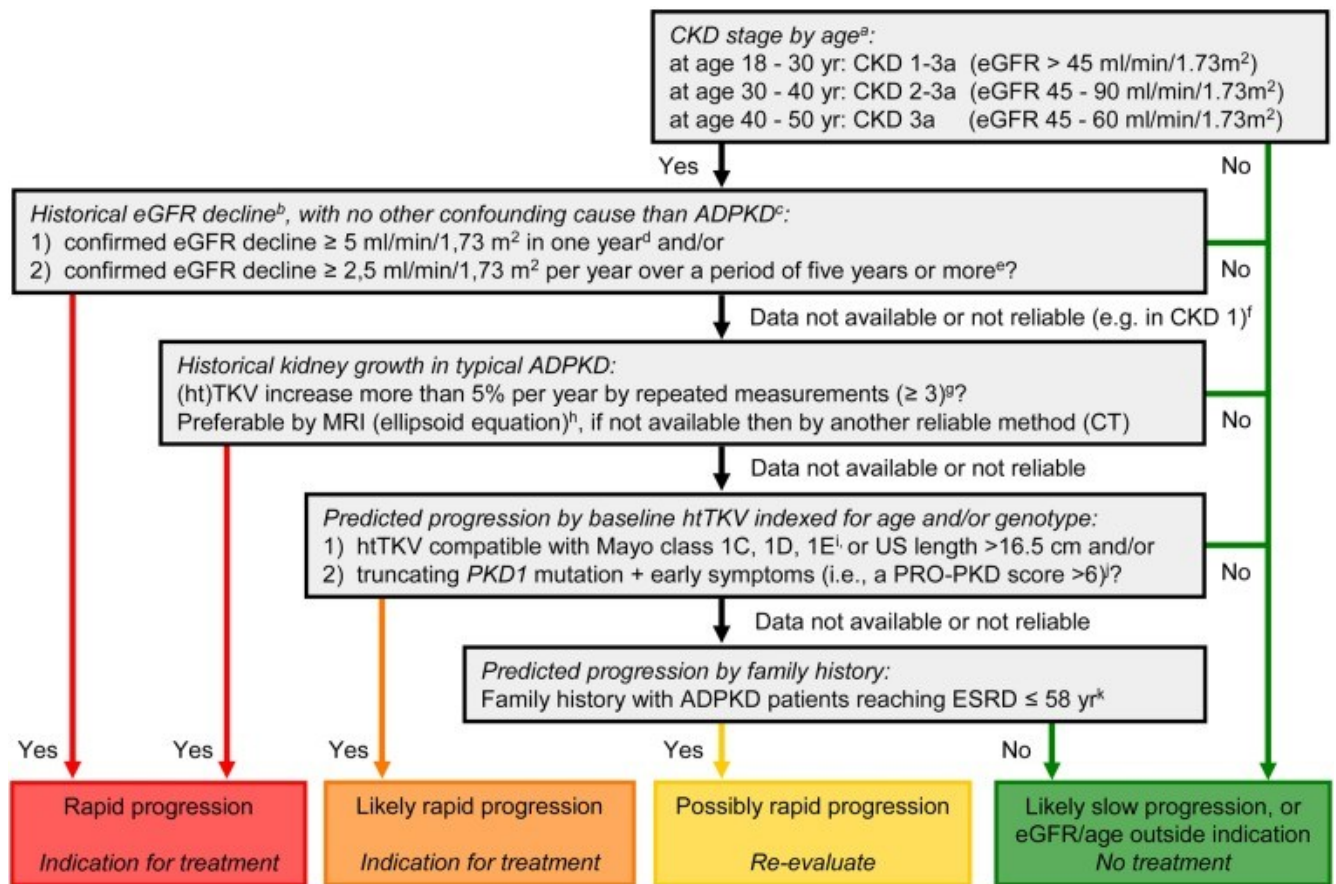
Pour inhiber l'AMPc on a les antagonistes de la Vasopressine, hormone antidiurétique, ou plus spécialement le Jinarc® ou Tolvaptan.

Une étude de 2012 « Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, N Engl J Med 2012; 367:2407-2418, Vicente E. Torres, » a montré qu'effectivement le Tolvaptan ralentit la croissance des kystes, et ralentit la perte de la fonction rénale en diminuant les infections, les douleurs et les épisodes d'hématurie, au prix cependant d'une diurèse de 4-5 litre /jour....

Pendant les 18 premiers mois 4% des patients ont eu une élévation des tests hépatiques, mais avec retour à la normale à l'arrêt transitoire de médicament...

Grâce au Tolvaptan on retarderait de +/- 5 ans la survenue de l'ESRD.

Pour le moment, les recommandations de traitement sont les suivantes « Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. [Gansevoort RT, Nephrol Dial Transplant.](#) 2016 Mar;31(3):337-48 »



Il faut dire que le Jinarc coûte 1972.90 frs pour 56 cp soit 1 mois de traitement...ce qui fait des années à 24'000frs ...donc on traite pas n'importe qui...d'autant plus que l'on ne connaît pas la morbi/mortalité à long terme, le rapport coût/ bénéfice, l'économicité d'un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale, la comparaison avec le coût de la transplantation...etc...

A Genève aux HUGs, 6 patients sont sous traitement depuis début 2017...

On retiendra donc que pour le moment l'antagoniste de la Vasopressine, le Tolvaptan est la seule molécule susceptible de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale terminale de la maladie polykystique rénale....et qu'il subsiste encore des questions quant à son emploi généralisé



Juste pour se rendre compte de la taille que les reins peuvent prendre....

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan [ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)