

# PROGRÈS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

par

Y. PIRSON\*

À l'aube du premier essai clinique du premier traitement destiné spécifiquement à ralentir la progression de l'atteinte rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), on mesure, à la fois l'immense chemin parcouru dans notre compréhension de cette maladie depuis la localisation de *PKD1* en 1985 [1] et, dans le même temps, le peu de retombées cliniques de ces découvertes.

Le suivi du patient atteint de PKRAD est pourtant beaucoup mieux pris en charge aujourd'hui qu'il y a 20 ans. Reconnaissons qu'il le doit surtout aux progrès effectués dans d'autres domaines que la néphrologie, tels que la pharmacologie, la radiologie et la chirurgie : on le verra dans la première partie de cette revue, consacrée au traitement de trois complications bien connues de la PKRAD : l'hypertension artérielle, l'anévrisme cérébral et la polykystose hépatique.

Les études axées sur l'atteinte rénale et ses mécanismes ont davantage bénéficié des feux de la rampe au cours de ces dernières années. Elles dessinent de plus en plus clairement les voies conduisant de la mutation de *PKD1* ou *PKD2* au développement, puis à la croissance des kystes. Elles nous indiquent des pistes permettant de mieux comprendre la grande variabilité phénotypique de la PKRAD. Elles fondent de nouveaux espoirs thérapeutiques. La deuxième partie de cette revue y est consacrée.

## PROGRÈS DANS LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE

### Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente et précoce dans la PKRAD. Sa prévalence est nettement plus élevée dans la forme PKD1 que dans la forme PKD2

\* Service de Néphrologie, Cliniques Universitaires St. Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles.

[2]. Elle est présente chez 60 p. 100 des patients atteints de PKRAD avant toute altération de la fonction rénale [3, 4]. Dès l'adolescence, les individus atteints de PKRAD ont une PA plus élevée (discrètement mais significativement) que des adolescents témoins, ce qui explique très probablement une majoration précoce de la masse ventriculaire gauche [5].

La cause de l'élévation précoce de la PA reste discutée [4]. Le mécanisme le plus souvent invoqué est l'activation du système rénine-angiotensine (SRA), induite par une ischémie intrarénale, imputée, pour l'essentiel, à la compression des artéioles par les kystes. Cette activation s'accompagne d'une élévation des résistances artériolaires et d'une hyperactivité sympathique. L'augmentation du taux de rénine, tant dans le plasma que dans les kystes, ainsi que de celui des catécholamines plasmatiques, bien avant l'altération de la fonction rénale, étaye cette hypothèse [4]. Par ailleurs, un défaut de la capacité de relaxation artérielle dépendant de l'endothélium a été démontré récemment chez des individus atteints de PKRAD, alors que leur pression artérielle était encore normale : Wang et coll. l'ont observé en étudiant in vitro des petites artères prélevées dans le tissu sous-cutané, Kocaman et coll. en mesurant par ultrasonographie la relaxation de l'artère brachiale sous l'effet d'un dérivé nitré [6, 7]. Cette anomalie va de pair avec une réduction de l'activité de la NO-synthase endothéliale et de l'excrétion urinaire du métabolite du NO [6]. L'expression de la polycystine 1 dans la paroi artérielle (endothélium et cellules musculaires lisses) et son interaction possible avec la NO-synthase pourraient en rendre compte. Une dysfonction endothéliale analogue a été rapportée chez la souris hétérozygote *Pkd1<sup>+/+</sup>*, un modèle de PKRAD. Fait intéressant, cette dysfonction est remarquablement améliorée, dans ce modèle, par l'administration d'une thiazolidinedione, à savoir la pioglitazone [8].

La maîtrise de l'HTA est un des points essentiels de la prise en charge du patient atteint de PKRAD, avec, comme objectifs, la prévention des complications cardiovasculaires classiques, qui restent la première cause de décès de ces patients [3], la réduction du risque de rupture d'un éventuel anévrisme intracérébral (*voir plus bas*) et peut-être le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale (*voir plus bas*). Avec quel traitement et avec quelle cible thérapeutique ? Malgré l'absence d'étude clinique permettant, dans la PKRAD, de répondre formellement à cette question, il est logique de recommander, comme traitement de première ligne, les antagonistes du SRA. Une PA < 130/80 mmHg est actuellement recommandée [9, 10]. Peut-être faut-il être plus exigeant chez les patients ayant une hypertrophie ventriculaire gauche : dans une étude portant sur 75 patients traités durant 7 ans, la masse ventriculaire gauche avait diminué de 35 p. 100 dans le groupe visant un contrôle tensionnel « rigoureux » (< 120/80 mmHg) mais de seulement 21 p. 100 dans le groupe ayant un objectif « standard » (< 135-140/85-90 mmHg) [11]. À nous d'en convaincre nos patients, même si aujourd'hui, dans notre pratique quotidienne, ces objectifs sont loin d'être toujours atteints. À l'Université du Colorado, la diffusion d'un programme centré sur les objectifs thérapeutiques et destiné aux patients atteints de PKRAD et à leurs médecins généralistes a permis de faire passer de 38 à 64 p. 100 en 10 ans le taux d'adhésion à l'objectif tensionnel [4].

### Anévrisme intracérébral (AIC)

À la suite des premières observations du groupe de J.P. Grünfeld, puis d'une étude multicentrique européenne, nous avons fait, avec D. Chauveau, le point

de cette complication aux Actualités de 1996 et publié une mise à jour en 2002 [12-15].

Le dépistage de l'AIC reste discuté. Il n'a de sens, faut-il le rappeler, que s'il améliore l'espérance d'une vie de bonne qualité. Quelques publications récentes sont venues éclairer le débat : elles confirment la concentration de cette complication dans certaines familles, précisent l'histoire naturelle de l'AIC et actualisent le risque du traitement d'un AIC non rompu.

Une enquête menée parmi 608 membres de 199 familles PKRAD confirme que le facteur de risque majeur de rupture d'un anévrisme cérébral est un antécédent de rupture d'anévrisme chez un apparenté atteint [16]. Certaines mutations auraient-elles dès lors un rôle prédisposant ? Une étude récente montre en fait que c'est la position et non pas la nature de la mutation dans le gène *PKDI* (en l'occurrence dans la région 5') qui constitue ce facteur de prédisposition [17]. Néanmoins, le nombre significatif d'AIC associé à des mutations intéressant d'autres régions du gène d'une part, et l'absence d'AIC chez certains membres de familles dont la mutation est pourtant dans la région critique d'autre part, incitent à la prudence et ne permettent en tout cas pas de fonder aujourd'hui une politique de dépistage sur la position de la mutation [17].

Dans la population générale, il se confirme que le risque de rupture d'un anévrisme de moins de 7 mm de diamètre est très faible, de l'ordre de 0,1 p. 100 par an, pour autant que le patient n'ait pas un antécédent de rupture d'AIC [18]. Chez les patients ayant une PKRAD recensés dans la région de Rochester, le risque de rupture anévrysmale ne paraissait pas plus élevé que dans la population générale [15]. Deux études longitudinales portant sur un petit nombre de patients ayant une PKRAD et un AIC non rompu confirment que la majorité de ces AIC sont peu évolutifs. Chez 21 patients suivis à Rochester et ayant un anévrisme de moins de 7 (extrêmes 2 – 6,5) mm, aucune rupture n'a été observée après 8 (extrêmes : 1 – 15) ans et un examen de contrôle effectué chez 18 d'entre eux a montré qu'un seul anévrisme avait augmenté de volume (de 4 à 5 mm) et qu'un seul anévrisme (d'une taille de 2 mm) était apparu chez un autre patient [19]. Chez 9 patients similaires suivis à Denver, aucune rupture n'a été observée après 7 (extrêmes : 1 – 13) ans, un seul anévrisme avait augmenté de volume et un seul nouvel anévrisme était apparu (chez le même patient) [20].

En dépit des progrès de la neurochirurgie et de la neuroradiologie, le risque du traitement d'un anévrisme non rompu dans la population générale reste significatif, avec un taux de mortalité ou de séquelle neurologique sévère de l'ordre de 5 p. 100 et de déficit cognitif de l'ordre de 10 p. 100, toutes catégories d'âge confondues ; le risque augmente nettement à partir de l'âge de 60 ans [18].

Ces constatations incitent à réserver encore le dépistage de l'AIC aux patients PKRAD âgés de 18 à 50-60 ans (selon l'état général) issus de familles dont un apparenté atteint a rompu un AIC [15]. Chez eux, le risque lié à une rupture est supérieur à celui d'un traitement prophylactique de l'AIC. La perception que le patient a des risques respectifs de rupture d'AIC et de son traitement doit aussi être prise en compte dans la décision finale. Le souvenir d'un apparenté victime de cette complication incitera certains à choisir le dépistage pour être rassurés ou traités. D'autres préféreront s'abstenir, optant pour un bénéfice immédiat au prix d'un risque plus lointain et, au demeurant, aléatoire [15].

La recommandation du dépistage implique en tout cas une information détaillée du patient sur les enjeux du résultat de l'examen : une abstention thérapeutique et un suivi si l'anévrisme est petit (< 5 – 7 mm), une discussion du traitement si l'anévrisme est

de plus grande taille, l'utilité d'un contrôle périodique en cas d'absence d'anévrisme. Dans ce dernier cas, une périodicité de 3 à 5 ans est (empiriquement) recommandée [3]. Une étude longitudinale récente inciterait même à allonger ce délai : chez 76 patients (dont 41 p. 100 avaient une histoire familiale d'AIC) indemnes d'AIC lors d'un premier examen, un deuxième examen effectué 10 ans plus tard ne détecte en effet un anévrisme que chez 2 d'entre eux (dont un chez lequel on pouvait, a posteriori, retrouver l'anévrisme, d'un diamètre de 2 mm, sur le premier examen...) [21].

### **Polykystose hépatique**

En 1984, J.P. Grünfeld présente aux Actualités Néphrologiques la première revue détaillée de l'atteinte hépatique dans la PKRAD fondée sur une étude multicentrique [22]. L'importante expérience du groupe de Necker et de leurs collègues chirurgiens dans la prise en charge des diverses complications hépatiques de la PKRAD est exposée 12 ans plus tard aux Actualités [14] et mise à jour par D. Chauveau en 2000 [23]. Les quelques articles parus ultérieurement concernent le traitement des polykystoses hépatiques majeures.

L'indication des diverses manœuvres de décompression fait actuellement l'objet d'un consensus [24]. Aucune d'entre elles n'étant dénuée de risque, elles ne sont à envisager que lorsque la symptomatologie altère significativement la qualité de vie. L'aspiration complétée par l'injection d'un agent sclérosant est la technique de choix lorsque les kystes incriminés sont peu nombreux, de grande taille et superficiels. La marsupialisation par laparotomie (actuellement préférée à la technique laparoscopique), et/ou une résection hépatique partielle s'adressent aux formes caractérisées par de nombreux kystes de petite taille préservant une partie du parenchyme hépatique chez des patients dont la fonction rénale n'est pas sévèrement altérée.

Une hépatomégalie kystique majeure et diffuse est désormais justiciable potentiellement d'une transplantation hépatique [24], associée à une transplantation rénale quand la fonction rénale est sévèrement altérée (clairance de la créatinine < 35 ml/min) [25]. Une centaine de transplantations hépatiques ont été effectuées pour une polykystose hépatique sévère (associée à une polykystose rénale PKD1 ou PKD2 dans la grande majorité des cas ; isolée dans les cas restants). Une revue récente en recense 86 cas, en association avec une transplantation rénale dans 37 cas [24]. Le décès survient dans 17 p. 100 des cas, surtout, ce qui n'est pas inattendu, chez les patients arrivant à la transplantation en mauvais état général [24]. La décision, chez ces patients, d'une transplantation hépatique (ou hépato-rénale) reste toujours délicate. Elle prend en compte le degré d'altération de la qualité de vie, le risque de l'intervention et de l'immunosuppression, ainsi que la disponibilité relative des organes et la priorité accordée sur la liste d'attente à d'autres patients chez lesquels la transplantation est vitale.

## **PROGRÈS DANS LA COMPRÉHENSION ET LE TRAITEMENT DE L'ATTEINTE RÉNALE**

### **Insuffisance rénale terminale**

Une détérioration progressive de la fonction rénale aboutissant à l'insuffisance rénale terminale (IRT) est observée chez 70 à 80 p. 100 des patients atteints de

PKRAD [3]. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) reste habituellement normal pendant les 4 ou 5 premières décennies, puis commence à décliner ; quand il devient inférieur à 50 ml/min, la perte annuelle du DFG est d'environ 5 ml/min/an [26].

Le traitement de suppléance rénale est instauré, dans notre expérience, à l'âge de 40 à 59 ans chez 68 p. 100 des patients, avant 40 ans chez 11 p. 100 et après 59 ans chez les 21 p. 100 restants [27]. Une étude épidémiologique récente conduite à l'Université du Colorado montre que l'âge médian d'arrivée au stade d'IRT s'est allongé avec le temps : alors qu'il était, durant la période 1985-1992, de 53 ans chez les hommes et 57 ans chez les femmes, il est passé, durant la période 1992-2001, à 63 ans chez les hommes et 61 ans chez les femmes. L'amélioration de la survie rénale dans la cohorte la plus récente allant de pair avec un meilleur contrôle de la PA ainsi qu'avec un recours plus fréquent aux IEC, les auteurs suggèrent que ceci pourrait expliquer cela [28].

### Évaluation précoce de la progression

Comment quantifier la progression de la polykystose rénale avant toute détérioration de la fonction rénale ? Un outil de mesure fiable s'avérait indispensable pour évaluer l'effet, au stade précoce, des facteurs de progression et, surtout, des interventions thérapeutiques.

Le premier outil a été validé par le « Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic kidney disease (CRISP) », mis sur pied par le NIH pour définir un étalon radiologique. Dans une cohorte de 241 patients atteints de PKRAD, âgés de 15 à 45 ans et ayant une clairance de la créatinine > 70 ml/min à l'inclusion, l'IRM permet de mesurer, avec précision et de façon reproductible, le volume rénal total et la part de celui-ci occupé par les kystes. Une étude transversale révèle une corrélation inverse entre ces volumes et le DFG [29]. Une étude longitudinale, menée ensuite chez 229 de ces patients durant 3 ans, montre une corrélation directe entre l'augmentation du volume rénal et la réduction du DFG [30].

Un deuxième outil, biologique celui-ci, est également à l'étude. L'expression du MCP-1 (pour *monocyte chemoattractant protein-1*), est accrue dans l'épithélium kystique : une étude récente montre une augmentation de l'excrétion urinaire de MCP-1 chez bon nombre de patients ayant une PKRAD, bien avant l'atteinte de la fonction rénale [31] ; reste à démontrer qu'elle prédit la progression de la maladie.

### Déterminants génétiques

La PKRAD est caractérisée par une grande variabilité de la sévérité du phénotype (essentiellement évaluée à ce jour par l'âge d'arrivée en IRT). Cette variabilité est observée non seulement entre les familles, mais aussi au sein d'une même famille [32].

La variabilité interfamiliale s'explique aisément par l'hétérogénéité génétique (PKD1 vs PKD2) et allélique (mutations différentes au sein d'un même gène). La sévérité moins grande de la forme PKD2 est bien établie : l'âge moyen d'arrivée en IRT est retardé de 15 à 20 ans dans cette forme par rapport à PKD1 [2]. L'étude CRISP le confirme. Le volume kystique et sa progression sont comparés

dans les deux formes génétiques chez des patients ayant une fonction rénale normale. À l'inclusion, le volume kystique aussi bien que la proportion du volume rénal occupé par les kystes sont significativement plus élevés dans le groupe PKD1 (malgré un âge moyen un peu plus bas). Au cours des 3 ans de suivi, le taux de croissance annuel des kystes est similaire dans les 2 groupes (12,4 p. 100 dans le groupe PKD1 contre 12,3 p. 100 dans le groupe PKD2). Du fait d'un volume kystique plus élevé au départ, le volume kystique augmente davantage dans le groupe PKD1. Le moindre volume kystique de la forme PKD2 pourrait dès lors être dû à un développement, soit plus tardif, soit en plus petit nombre, des kystes [33].

La grande variété de mutations décrite dans les deux gènes aurait pu se traduire par une différence dans la progression de la maladie. Ce n'est le cas pour aucune des deux formes génétiques. Dans une étude portant sur 80 familles atteintes de la forme PKD1, seule la localisation de la mutation, et non sa nature, affecte l'âge d'arrivée en IRT [34]. Et encore, cet effet est modeste : l'âge d'arrivée en IRT n'est en effet différé que de 3 ans chez les patients dont la mutation est localisée dans la région 3' comparés à ceux dont la mutation est dans la région 5' [34]. Dans une étude incluant 71 familles atteintes de la forme PKD2 il n'y a, en revanche, aucun effet de la localisation de la mutation, mais bien de sa nature : les mutations portant sur un site d'épissage sont associées à un phénotype un peu moins sévère que les autres mutations. Ici aussi, l'effet est cependant mineur [35]. Qui plus est, les deux études constatent une grande variabilité dans la sévérité de l'atteinte rénale de patients atteints d'une même mutation, comme en atteste, par exemple, une différence de 40 ans dans l'âge de détérioration de la fonction rénale entre deux individus affectés de la même famille [35].

La grande variabilité phénotypique pour une même mutation s'explique très probablement par l'intervention d'autres gènes, dits modificateurs. Trois études viennent soutenir cette hypothèse. Étendant une étude initiée par Micheline Levy et Jean-Pierre Grünfeld [36], Persu et coll. ont comparé la fourchette d'âge d'arrivée en IRT de paires de germains et de paires de jumeaux monozygotes : elle est significativement plus large (6,9 +/- 6,0 ans) dans les paires de germains que dans les paires de jumeaux (2,1 +/- 1,9) [37], ce qui suggère fortement l'intervention de gènes modificateurs chez les premiers. Deux études récentes ont tenté de quantifier l'ampleur de cette intervention. La méthode statistique qui est à leur base calcule l'« héritabilité » d'un certain nombre de caractéristiques phénotypiques, définie comme la fraction de la variabilité phénotypique attribuable aux gènes (par rapport à l'environnement au sens large, y compris les interactions entre les gènes et l'environnement). Chez 315 individus atteints appartenant à 83 familles PKD1, l'héritabilité rend compte de 18 à 59 p. 100 de la variabilité observée pour une série de caractéristiques phénotypiques : elle est de 32 p. 100 pour la variabilité du DFG et de 43 à 50 p. 100 pour celle de l'âge d'arrivée en IRT [38]. Dans une autre étude, menée chez 406 individus atteints appartenant à 66 familles PKD1 l'héritabilité rend compte de 42 p. 100 de la variabilité du DFG et de 78 p. 100 de celle de l'âge d'arrivée en IRT [39].

Si un (ou des) gène(s) modificateur(s), probablement puissant(s), joue(nt) bien un rôle dans l'expression de la PKRAD, reste à les identifier... Le polymorphisme de plusieurs gènes candidats, tels que ceux encodant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1, la NO-synthase endothéliale et le CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) a été étudié : les résultats sont variables [27,

32, 34, 40]. La méthode des gènes candidats n'est pas la seule. Les spécialistes s'orientent également vers un criblage du génome, une approche qui nécessitera le recrutement d'un très grand nombre de familles [38, 39, 41].

### Effets des traitements hypotenseurs

La progression de l'atteinte rénale est-elle ralentie, à l'instar d'autres néphropathies, par un traitement hypotenseur efficace, tout particulièrement par les inhibiteurs du SRA ? Dans deux études prospectives randomisées, déjà anciennes, incluant, l'une 200 et l'autre 64 patients, atteints de PKRAD avec un DFG entre 13 et 60 ml/min, ni une cible tensionnelle rigoureuse ( $\leq 125/75$  mmHg) [42], ni l'administration d'un IEC [43] n'avaient permis d'infléchir le déclin de la fonction rénale après 3 ans de traitement. Au terme de 10 ans de suivi toutefois, les résultats de la première étude (MDRD) sont aujourd'hui nettement plus optimistes : le risque d'atteindre le stade d'IRT est en effet réduit de 30 p. 100 chez les patients du groupe PA  $< 125/75$  mmHg par rapport à ceux du groupe PA  $< 140/90$  mmHg (différence significative) [44]. Notons que le type d'hypotenseur avait été laissé à l'appréciation des cliniciens et que le suivi clinique s'était clôturé au terme de la 4<sup>e</sup> année. Néanmoins, les résultats de cette étude sont un encouragement de plus à fixer l'objectif tensionnel dans la PKRAD à moins de 130/80 mmHg.

La supériorité des inhibiteurs du SRA sur les autres hypotenseurs pour protéger la fonction rénale n'est pas encore démontrée dans la PKRAD. Une méta-analyse récente montre que, dans cette population, les IEC ont bien un effet antiprotéinurique plus marqué que les autres hypotenseurs – mais est-ce pertinent dans la PKRAD ? – sans réduire significativement le risque d'atteindre l'IRT [45]. Remarquons cependant que cette méta-analyse ne porte que sur un total de 142 patients répartis dans 11 études assez hétérogènes. Peut-être faut-il s'interroger sur l'efficacité de l'inhibition du SRA chez ces patients. La contribution, potentiellement importante, de la voie de la chymase dans la génération de l'angiotensine 2 dans le rein PKRAD pourrait rendre incomplet le blocage de cette voie par un IEC [46]. Une étude ambitieuse, qui vient de commencer aux États-Unis, va précisément tester, durant 5 ans, l'effet, sur la progression de l'insuffisance rénale, de la combinaison IEC-sartan comparée aux IEC seuls [47].

### Nouvelles perspectives thérapeutiques

#### ANTAGONISTES DE LA VASOPRESSINE

Les antagonistes de la vasopressine offrent aujourd'hui un des plus grands espoirs dans le traitement de la PKRAD. V. Torres en a dressé l'argumentaire lors des Actualités 2005 [48]. En bref : a) l'accumulation intratubulaire d'AMP cyclique joue un rôle majeur dans la kystogenèse ; b) cette anomalie est présente dans les modèles animaux de PKRAD et paraît bien induite par une mutation de la polycystine, *via*, probablement, une baisse du calcium intracellulaire ; c) dans la PKRAD, les kystes sont principalement issus des canaux collecteurs, tout au moins aux stades précoces ; d) dans les cellules principales des canaux collecteurs, la génération d'AMP cyclique est stimulée (notamment) par la vasopressine, *via* la liaison de cette dernière aux récepteurs V2 localisés dans la membrane basolatérale ; e) les antagonistes du récepteur V2 de la vasopressine entraînant, comme on

s'y attend, une baisse du taux intratubulaire d'AMP cyclique, ils sont potentiellement capables de ralentir l'apparition et la croissance des kystes dans la PKRAD ; f) cet effet a été clairement démontré dans 4 modèles animaux de polykystose, y compris dans un modèle de PKRAD [49].

Un de ces antagonistes, le tolvaptan (OPC-41061) a déjà été utilisé, comme aquarétique, chez des patients souffrant d'hyponatrémie et de décompensation cardiaque [50]. Testé récemment chez des individus atteints de PKRAD avec une fonction rénale préservée, il augmente la clairance de l'eau libre et la natrémie ; dès le 5<sup>e</sup> jour du traitement, la balance liquidienne s'équilibre, sans effet indésirable, à l'exception d'une soif légère à modérée [51]. L'efficacité de la molécule chez l'animal et sa bonne tolérance apparente chez l'homme ont incité à mettre sur pied une étude visant à démontrer son effet sur la croissance des kystes (qui sera mesurée par IRM) au stade précoce de la PKRAD. Son protocole détaillé est en voie de finalisation.

### SOMATOSTATINE

La somatostatine inhibe la sécrétion de chlorure par divers épithélia tubulaires (*via* l'inhibition de la génération de l'AMP cyclique et/ou d'autres médiateurs). Or le rein est doté de récepteurs pour la somatostatine, principalement dans le néphron distal et le tube collecteur.

Stimulés par ces données et encouragés par l'observation de la stabilité du volume des kystes rénaux d'une patiente atteinte de PKRAD et traitée par octréotide (un analogue de la somatostatine) pour un adénome hypophysaire, Ruggenti et coll. ont entrepris une étude pilote [52]. Douze patients atteints de PKRAD avec altération modérée de la fonction rénale (taux de créatinine sérique < 3 mg/dl) ont reçu une injection de 40 mg d'octréotide-retard tous les 28 jours pendant 6 mois. La croissance du volume rénal, mesurée par tomodensitométrie, est significativement ralentie chez les patients traités (2,2 +/- 6,5 p. 100) par rapport à des patients contrôles (5,9 +/- 5,4 p. 100), soit une réduction de 60 p. 100. Le débit de filtration glomérulaire est inchangé. Les effets secondaires se limitent à l'apparition d'une lithiase cholécystique chez un patient et une diarrhée transitoire chez trois autres.

Ces résultats préliminaires doivent maintenant être confirmés par une étude de plus grande envergure. La possibilité d'obtenir un effet identique sur les kystes hépatiques serait un atout de plus pour cette molécule [52].

### RAPAMYCINE

La rapamycine (ou sirolimus) a un effet antiprolifératif qui, joint à l'expérience déjà acquise pour cet agent immunosuppresseur en transplantation d'organe, pourrait s'avérer utile dans le traitement de la PKRAD. Dans le seul travail expérimental rapporté à ce jour, la rapamycine s'avère, de fait, capable de ralentir la progression de la polykystose chez le rat Han : SPRD [53]. À la dose de 0,2 mg/kg dès l'âge de 3 semaines (la polykystose n'est détectable qu'à l'âge de 8 semaines) durant 5 semaines, la rapamycine réduit les volumes rénal et kystique de 65 et > 40 p. 100, respectivement. Elle diminue significativement la prolifération des cellules tubulaires rénales (tant kystiques que non kystiques, ce qui fait espérer un effet sur la formation des kystes) et, *in fine*, prévient l'insuffisance rénale. Ces résultats encourageants sont à accueillir avec prudence : le modèle utilisé n'est pas un homologue de la PKRAD, le nombre d'animaux testés est faible et la dose de sirolimus utilisée assez élevée.

## CONCLUSION

Le traitement précoce et rigoureux de l'HTA associée à la PKRAD est bénéfique à plus d'un titre : prévention des complications cardiovasculaires, y compris le risque de rupture d'un AIC et, probablement, ralentissement de la dégradation de la fonction rénale.

Le dépistage de l'AIC en vue d'un éventuel traitement prophylactique a des indications précises. Il implique toujours une information détaillée du patient sur ses enjeux.

La polykystose hépatique majeure et symptomatique peut être traitée par diverses techniques de décompression auxquelles s'ajoute aujourd'hui la transplantation hépatique.

Enfin et surtout, plusieurs molécules ralentissent la progression de la polykystose rénale dans des modèles animaux. La disponibilité clinique de certaines d'entre elles et la validation des techniques d'imagerie dans l'évaluation de la progression du volume des kystes permettent d'entamer aujourd'hui des essais cliniques porteurs de beaucoup d'espoir.

## Remerciements

À Madame Madeleine Putmans pour la mise en pages du manuscrit.

## BIBLIOGRAPHIE

1. REEDERS ST, BREUNING MH, DAVIES KE et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature*, 1985 ; **317** : 542-544.
2. HATEBOER N, DIJK MA, BOGDANOVA N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet*, 1999 ; **353** : 103-107.
3. PIRSON Y, CHAUVEAU D, DEVUYST O. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *In* : AM Davison. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford, Oxford University Press, 2005 : 2304-2323.
4. ECDER T, SCHRIER RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease : early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol*, 2001 ; **12** : 194-200.
5. ZEIER M, GEBERTH S, SCHMIDT KG et al. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 1993 ; **3** : 1451-1457.
6. WANG D, IVERSEN J, WILCOX CS et al. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2003 ; **64** : 1381-1388.
7. KOCAMAN O, OFLAZ H, YEKELER E et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2004 ; **43** : 854-860.
8. MUTO S, AIBA A, SAITO Y et al. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet*, 2002 ; **11** : 1731-1742.
9. RIZK D, CHAPMAN AB. Cystic and inherited kidney diseases. *Am J Kidney Dis*, 2003 ; **42** : 1305-1317.
10. PERRONE RD, MISKULIN DC. Hypertension in individuals at risk for autosomal dominant polycystic kidney disease : to screen or not to screen? *Am J Kidney Dis*, 2005 ; **46** : 557-559.

11. SCHRIER R, MCFANN K, JOHNSON A et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease : results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol*, 2002 ; **13** : 1733-1739.
12. CHAUVEAU D, SIRIEIX ME, SCHILLINGER F et al. Recurrent rupture of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMJ*, 1990 ; **301** : 966-967.
13. CHAUVEAU D, PIRSON Y, VERELLEN-DUMOULIN C et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 1994 ; **45** : 1140-1146.
14. CHAUVEAU D, PIRSON Y, LE MOINE A et al. Manifestations extrarénales de la polykystose autosomique dominante. *Actualités Néphrol Hôp Necker, Paris, Flammarion Médecines-Sciences*, 1996 : 185-208
15. PIRSON Y, CHAUVEAU D, TORRES V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002 ; **13** : 269-276.
16. BELZ MM, HUGHES RL, KAEHNY WD et al. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2001 ; **38** : 770-776.
17. ROSSETTI S, CHAUVEAU D, KUBLY V et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet*, 2003 ; **361** : 2196-2201.
18. WIEBERS DO, WHISNANT JP, HUSTON J et al. Unruptured intracranial aneurysms : natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*, 2003 ; **362** : 103-110.
19. GIBBS GF, HUSTON J, III, QIAN Q et al. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2004 ; **65**:1621-1627.
20. BELZ MM, FICK-BROSNAHAN GM, HUGHES RL et al. Recurrence of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2003 ; **63**:1824-1830.
21. SCHRIER RW, BELZ MM, JOHNSON AM et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies : a prospective ten-year follow-up. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 2004 ; **15** : 1023-1028.
22. GRUNFELD JP, ALBOUZE G, JUNGERS P et al. Liver changes and complications in adult polycystic kidney disease. *Advances Néphrol*, 1985 ; **14** : 1-20
23. CHAUVEAU D, FAKHOURI F, GRUNFELD JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease : therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol*, 2000 ; **11** : 1767-1775.
24. ARNOLD HL, HARRISON SA. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 2005 ; **100** : 2569-2582.
25. DAVIS CL, GONWA TA, WILKINSON AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation : part II. *Liver Transpl*, 2002 ; **8** : 193-211.
26. CHOUKROUN G, ITAKURA Y, ALBOUZE G et al. Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 1995 ; **6** : 1634-1642.
27. PERSU A, STOENIOIU MS, MESSIAEN T et al. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet*, 2002 ; **11** : 229-241.
28. SCHRIER RW, MCFANN KK, JOHNSON AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 678-685.
29. CHAPMAN AB, GUAY-WOODFORD LM, GRANTHAM JJ et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD) : The consortium for radiologic imaging studies of polycystic kidney disease (CRISP) cohort. *Kidney Int*, 2003 ; **64** : 1035-1045.
30. FICK-BROSNAHAN GM, BELZ MM, MCFANN KK et al. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease : a longitudinal study. *Am J Kidney Dis*, 2002 ; **39** : 1127-1134.
31. ZHENG D, WOLFE M, COWLEY BD et al. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003 ; **14** : 2588-2595.
32. PETERS DJ, BREUNING MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease : modification of disease progression. *Lancet*, 2001 ; **358** : 1439-1444.
33. ROSSETTI S, TORRES V, CHAPMAN A et al. Comparison of renal disease in PKD1 and PKD2 CRISP patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : A357.
34. ROSSETTI S, BURTON S, STRMECKI L et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002 ; **13** : 1230-1237.

35. MAGISTRONI R, HE N, WANG K et al. Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003 ; **14** : 1164-1174.
36. LEVY M, DUUME M, SERBELLONI P et al. Is progression of renal involvement similar in twins with ADPKD ? A multicentric European study. *Contrib Nephrol*, 1995 ; **115** : 65-71.
37. PERSU A, DUUME M, PIRSON Y et al. Comparison between siblings and twins supports a role for modifier genes in ADPKD. *Kidney Int*, 2004 ; **66** : 2132-2136.
38. FAIN PR, MCFANN KK, TAYLOR MR et al. Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of PKD1. *Kidney Int*, 2005 ; **67** : 1256-1267.
39. PATERSON AD, MAGISTRONI R, HE N et al. Progressive loss of renal function is an age-dependent heritable trait in type 1 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : 755-762.
40. PERSU A, EL KHATTABI O, MESSIAEN T et al. Influence of ACE (I/D) and G460W polymorphism of alpha-adducin in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2003 ; **18** : 2032-2038.
41. PEI Y. Nature and nurture on phenotypic variability of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2005 ; **67** : 1630-1631.
42. KLAHR S, BREYER JA, BECK GJ et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol*, 1995 ; **5** : 2037-2047.
43. MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. *N Engl J Med*, 1996 ; **334** : 939-945.
44. SARNAK MJ, GREENE T, WANG X et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease : long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*, 2005 ; **142** : 342-351.
45. JAFAR TH, STARK PC, SCHMID CH et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2005 ; **67** : 265-271.
46. LOGHMAN-ADHAM M, SOTO CE, INAGAMI T et al. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004 ; **287** : F775-F788.
47. SCHRIER R, TORRES V, CHAPMAN A et al. Design of the HALT-PKD Studies. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : A 361.
48. TORRES V, WANG X, QIAN Q. Antagonistes de la vasopressine dans la polykystose rénale. *Actualités Néphrol Hôp Necker, Paris, Flammarion Médecine – Sciences*, 2005 : 91-106.
49. TORRES V, WANG X, QIAN O et al. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med*, 2004 ; **10** : 363-364
50. GHEORGHIADU M, GATTIS WA, O'CONNOR CM et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004 ; **291** : 1963-1971.
51. CHAPMAN A, TORRES V, GRANTHAM JJ et al. A Phase IIB pilot study of the safety and efficacy of Tolvaptan, a vasopressin V2 receptor antagonist (V2RA), in patients with ADPKD. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : A 68.
52. 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** : 206-216.
53. TAO Y, KIM J, SCHRIER RW et al. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : 46-51.