

Maladie polykystique rénale autosomale dominante (ADPKD)

Pathogénèse, clinique et nouvelles options thérapeutiques

Andreas L. Serra, Rudolf P. Wüthrich

Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

Quintessence

- Quelque 10000 patients en Suisse ont une maladie polykystique rénale autosomale dominante (ADPKD).
- La présence *in utero* déjà d'innombrables kystes fait augmenter le volume des reins et comprime de plus en plus le parenchyme normal.
- Le diagnostic peut généralement être posé simplement par échographie des reins.
- Une hypertension artérielle accompagne très souvent une ADPKD et doit être traitée par inhibiteurs de l'ECA ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Les manifestations extrarénales comprennent kystes hépatiques, hernies inguinales bilatérales, diverticulose colique et plusieurs anomalies cardiovasculaires; les anévrismes des artères de la base du cerveau sont particulièrement redoutés.

Introduction

La maladie polykystique rénale autosomale dominante (en anglais: autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) est la maladie monogénétique potentiellement létale la plus fréquente de l'être humain. Elle est caractérisée par le développement progressif d'innombrables kystes dans les deux reins, qui compriment progressivement le tissu rénal normal avant de le remplacer à la phase ultime. Elle provoque en plusieurs décennies une insuffisance rénale devant être traitée par dialyse ou transplantation. Dans le contexte d'une anamnèse familiale positive, le diagnostic peut être la plupart du temps posé très simplement par échographie rénale. Le contrôle de la tension artérielle et le traitement des complications (infections et hémorragies kystiques) étaient jusqu'ici les principales options thérapeutiques. Les patients ADPKD peuvent depuis peu avoir l'espoir de quelques traitements très prometteurs.



Andreas L. Serra

Hérédité et épidémiologie

En Suisse, quelque 10000 patients ont une ADPKD, et 10 millions environ dans le monde entier. Il y a deux formes distinctes d'ADPKD, résultant de mutations des gènes *PKD1* (localisé sur le chromosome 16p13.3) et *PKD2* (chromosome 4q21) (tab. 1 ↻). Dans quelques cas, même une analyse génétique approfondie ne permet pas de déceler de mutation de ces gènes *PKD1* et *PKD2*,

ce qui indique que d'autres gènes pourraient être impliqués dans la pathogénèse de l'ADPKD. Cette maladie est transmise sur le mode autosomal dominant et touche autant les femmes que les hommes. En raison de cette transmission autosomale dominante, toutes les générations sont touchées. De nouvelles mutations des gènes *PKD1* et *PKD2* se rencontrent dans 15 à 25% des cas.

Pathogénèse

La polycystéine-1 est une grosse protéine membranaire complexe exprimée dans le cil primitif luminal des cellules épithéliales rénales, et qui mesure le débit de l'urine primitive. La polycystéine-2 est également une protéine membranaire ciliaire qui transporte du calcium extracellulaire dans les cellules tubulaires après activation. Les polycystéines-1 et -2 sont liées dans la cellule par des domaines protéiques et forment un complexe. Plusieurs cascades de transmission de signaux et médiateurs intracellulaires sont contrôlés par le complexe de polycystéine. Des mutations des gènes *PKD1* ou *PKD2* font que des processus pathogénétiques de formation de kystes sont déclenchés, dont notamment une prolifération et une diminution de l'apoptose des cellules épithéliales tubulaires, une production accrue de liquide kystique et de protéines matricielles, et un remaniement de la membrane basale tubulaire par des métalloprotéinases. La formation des kystes commence *in utero* déjà où ils se multiplient, ce qui fait que leur nombre et leur taille augmentent continuellement jusqu'à l'âge adulte moyen.

Tableau clinique

Manifestations rénales de l'ADPKD

L'évolution clinique est fonction de la génétique de la maladie. Dans le type 1 (mutations du gène *PKD1*), l'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale est de 54 ans. Dans le type 2 (mutations du gène *PKD2*), il passe à 74 ans, raison pour laquelle un traitement de dialyse n'est nécessaire que nettement plus tard, voire pas du tout. Dans un même type d'ADPKD, il y a en outre de grandes variations intra- ou interfamiliales dans l'âge du début des dialyses, ce qui témoigne de l'influence de facteurs extérieurs et de gènes modificateurs sur l'évolution de cette maladie. Il y a également un dimorphisme sexuel, vu que les hommes ayant une mutation *PKD2* meurent ou passent en insuffisance rénale terminale

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 845 ou sur Internet sous www.smf-cme.ch.

Tableau 1. Génétique de l'ADPKD.

Gène (locus)	Produit génétique	Incidence de la mutation pathogénétique	Age moyen jusqu'à l'insuffisance rénale terminale (ans)
PKD1 (16p13.3)	Polycystéine-1	85%	54
PKD2 (4q21)	Polycystéine-2	15%	74

Tableau 2. Manifestations extrarénales de la maladie polykystique rénale autosomale dominante.

Manifestations kystiques	
Kystes extrarénaux	Kystes hépatiques, pancréatique, spléniques, arachnoïdiens
Manifestations non kystiques	
Cardiovasculaires	Hypertension artérielle
	Hypertrophie ventriculaire gauche
	Anévrismes vasculaires intracrâniens
	Anévrismes extracrâniens (aorte, coronaires, artères rénales et splénique)
	Valves cardiaques (prolapsus mitral, légère insuffisance aortique)
	Dolichoectasie (aorte)
	Dissection (coronaires)
Pulmonaires	Bronchiectasies
Abdominales	Hernies inguinales, diverticulose colique, diverticulite

plus tôt que les femmes (68 contre 71 ans). La longue phase oligo- ou asymptomatique est caractéristique des deux types d'ADPKD. La *PKD1* se manifeste cliniquement à partir de la 30^e-40^e année par des douleurs abdominales ou des loges rénales, de même que par des hémorragies kystiques entraînant une micro- ou même une macrohématurie. Les infections kystiques se manifestent typiquement par des douleurs, de la fièvre et une ascension des paramètres inflammatoires. Une hypertension imposant un traitement est constatée déjà chez 50% des patients jeunes (20-35 ans). L'insuffisance rénale ne se manifeste qu'à un stade tardif mais évolue rapidement. Il n'est pas rare qu'un patient doive passer en dialyse après quelques années bien que sa créatinine

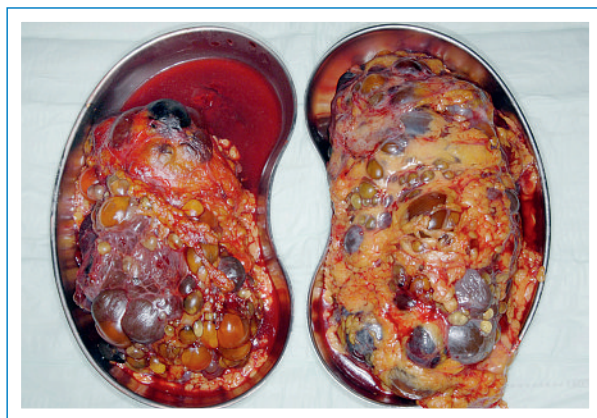




Figure 1
Kystes de reins enlevés avant une transplantation rénale. Longueur des reins env. 30 cm. Poids des 2 reins env. 3 kg.

au départ ait encore été relativement normale. L'évolution à vie des kystes, avec l'inflammation et la fibrose du parenchyme, diminue continuellement la réserve fonctionnelle des reins. Une fois celle-ci épuisée, la filtration glomérulaire (GFR) diminue rapidement en quelques années. Environ 7 à 10% des patients en dialyse ont une ADPKD comme étiologie de leur insuffisance rénale chronique. La figure 1  montre les reins polykystiques considérablement augmentés de volume retirés d'un patient ADPKD dans le cadre d'une transplantation de reins d'un donneur vivant.

Manifestations extrarénales de l'ADPKD

Manifestations kystiques extrarénales

D'autres organes que le rein peuvent présenter les manifestations kystiques de l'ADPKD, à des degrés variables (voir tab. 2 ). Ces kystes peuvent toucher le pancréas, la rate, l'arachnoïde et le plus souvent le foie. Les kystes hépatiques résultent d'une prolifération et d'une dilatation excessive des canalicules biliaires. Leur croissance est stimulée par les œstrogènes, raison pour laquelle ils sont souvent beaucoup plus importants chez les femmes. Ils sont généralement asymptomatiques, mais peuvent occasionner des problèmes de place intra-abdominale du fait de leur volume. Les kystes dans les autres organes que le rein et le foie n'ont généralement aucune importance pathogénétique. Les kystes ovariens ne sont pas plus fréquents chez les patientes ADPKD.

Manifestations extrarénales non kystiques

Complications cardiovasculaires

La morbidité et la mortalité cardiovasculaires sont élevées chez les patients ADPKD. L'hypertension artérielle surtout, avec ses complications, touche la majorité de ces patients, généralement avant la baisse de leur GFR. 50 à 60% de ceux ayant encore un GFR normal ont une hypertension à 30-35 ans déjà, soit environ 10 ans avant la manifestation de l'hypertension essentielle. L'hypothèse est que la croissance des kystes provoque une ischémie locale et une activation locale du système rénine-angiotensine-aldostérone. Les conséquences en sont une hypertrophie ventriculaire gauche et une dysfonction diastolique biventriculaire, avec leurs conséquences négatives sur la survie rénale et globale.

Les vices valvulaires cardiaques sont fréquents dans l'ADPKD. Jusqu'à 25% des patients peuvent avoir un prolapsus mitral. Une légère insuffisance aortique peut également se développer par dilatation de la racine de l'aorte. Une prothèse mitrale ou aortique n'est que très rarement nécessaire.

La manifestation vasculaire la plus redoutée de l'ADPKD est la formation d'anévrismes intracrâniens. Seuls 6% des patients ayant une anamnèse familiale négative pour les anévrismes en sont porteurs, contre 16% de ceux ayant une anamnèse familiale positive. Le risque de rupture de ces anévrismes dépend de plusieurs facteurs, dont leur volume, le contrôle de la tension artérielle et l'âge du patient. D'autres complications vasculaires telles que dolichoectasie aortique ou dissection des artères coronaires ont été décrites, mais sont très rares.

Complications abdominales

Les hernies inguinales figurent parmi les manifestations extrarénales abdominales. Elles sont souvent bilatérales et doivent la plupart du temps être opérées. La diverticulose colique est un problème surtout chez les patients ADPKD en insuffisance rénale terminale et peut se manifester par des poussées de diverticulite.

Diagnostic

Avec une anamnèse familiale typique de kystes rénaux, le diagnostic d'ADPKD se pose dans la plupart des cas par la mise en évidence de kystes rénaux par échographie. Ces critères ont été récemment revus pour augmenter la sensibilité de cet examen pour les patients jeunes ayant une ADPKD de type 2. Ils sont présentés au tableau 3 [↩](#). Avec une anamnèse familiale positive, ces critères échographiques ont une valeur prédictive positive de pratiquement 100% et négative de 97 à 100% (en fonction de la classe d'âge et du type d'ADPKD). Chez les patients de plus de 40 ans et ayant moins de deux kystes, il est pratiquement possible d'exclure une ADPKD (valeur prédictive négative de 100%), même si l'anamnèse familiale d'ADPKD est positive. Dans des cas sélectionnés, il peut s'avérer judicieux de confirmer le diagnostic par recherche de mutations spécifiques des gènes *PKD1* ou *PKD2*. Avec la taille et la complexité des gènes, cela peut s'avérer très compliqué mais est possible dans env. 80% des cas. Les deux laboratoires de génétique moléculaire du Dr M. Nagel (www.moldiag.de) en Allemagne et Athena Diagnostics (www.athena-diagnostics.com) aux Etats-Unis proposent une analyse séquentielle de ces deux gènes.

Suivi de l'évolution de la maladie

Du fait que la fonction rénale dans l'ADPKD est conservée longtemps encore par des mécanismes compensatoires malgré l'importance des kystes, le GFR n'est pas un bon marqueur de progression de la maladie à ses stades initiaux. La figure 2 [📷](#) montre l'IRM abdominale d'un patient ADPKD de 35 ans dont la fonction rénale est normale malgré des kystes rénaux très volumineux. Cet examen d'imagerie diagnostique permet de mesurer le volume des reins et des kystes. Les études du «Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease» (CRISP), de même que les nôtres chez une cohorte de patients ADPKD suisses ont récemment permis de confirmer que la modification du volume des reins peut être précisément mesurée par volumétrie rénale sérielle par IRM. Comme elle n'est due qu'à la progression des kystes et qu'elle prédit la baisse de la fonction rénale, l'augmentation de volume des reins ainsi mesurée est un bon marqueur accessoire de la progression de la maladie. Mais un tel examen est compliqué et très technique, raison pour laquelle il ne se pratique pour l'heure que dans des études cliniques.

Traitement

Il n'y avait jusqu'ici aucun traitement causal de l'ADPKD cliniquement éprouvé pour inhiber la croissance progressive des kystes. Le traitement se limite donc pour l'essentiel au contrôle optimal de l'hypertension et au traitement des complications spécifiques de l'ADPKD telles que douleurs des loges rénales, hémorragies et infections kystiques.

Traitement de l'hypertension dans l'ADPKD

Les patients ADPKD répondent bien aux inhibiteurs de l'ECA. Des études sont en cours pour savoir quelle valeur cible il faut atteindre, et si et dans quelle mesure cela permet de ralentir la progression de la néphropathie. Chez les patients ayant une hypertension et une hypertrophie ventriculaire gauche, ou une protéinurie, la valeur cible est de 120/80 mm Hg. Mais il est fort possible que tous les patients ADPKD hypertendus profitent d'un contrôle de leur tension artérielle à ces valeurs, du point de vue cardiaque tout au moins. Pour les patientes en âge de procréer, il ne faut pas oublier que les inhibiteurs de l'ECA et antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA) sont contre-indiqués pendant une grossesse. Chez les patients déjà en insuffisance rénale avérée, un traitement par inhibiteurs de l'ECA ou ARA peut provoquer une chute aiguë, généralement réversible de la filtration glomérulaire. Les explications ne sont pas claires, mais il est possible que ce traitement interfère avec les mécanismes d'autorégulation rénale tels qu'ils fonctionnent dans la sténose bilatérale des artères rénales. Comme en expérimentation animale le vérapamil accélère la progression de la maladie, les antagonistes du calcium ne doivent pas être utilisés. Il faut également traiter les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, dont le tabagisme, vu que l'incidence de l'athérosclérose

Tableau 3. Critères diagnostiques échographiques de l'ADPKD pour patients ayant une anamnèse familiale positive (d'après Pei Y, et al.).

Age du patient	Résultat échographique
<40 ans	au moins 3 kystes (uni- ou bilatéraux)
40–60 ans	au moins 2 kystes dans chaque rein
>60 ans	au moins 4 kystes dans chaque rein

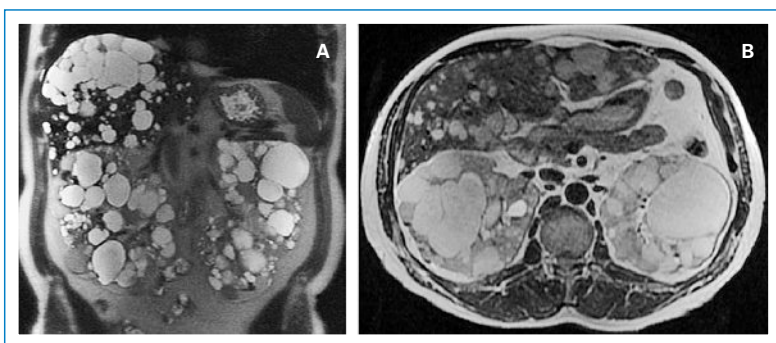


Figure 2
Tomographie par résonance magnétique abdominale d'un patient ADPKD ayant une fonction rénale normale.

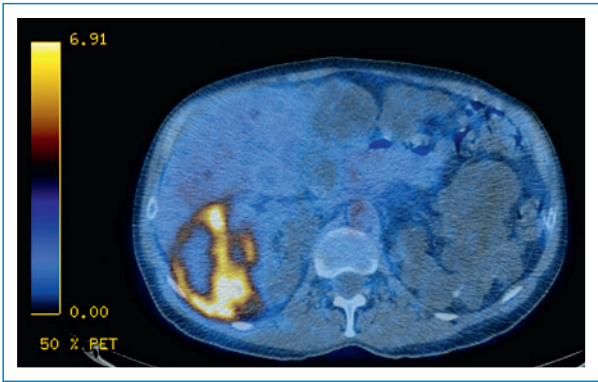
A Cliché coronal.

B Cliché transverse. Kystes importants dans les 2 reins et le foie.

est élevée chez les patients ADPKD, indépendamment de leur tension artérielle.

Douleurs des loges rénales

Le diagnostic différentiel le plus important des douleurs des loges rénales chez les patients ADPKD comprend hémorragies et infections de kystes. Les hémorragies sont très fréquentes, souvent indolores, mais peuvent s'accompagner de douleurs aussi subites que violentes. Si le kyste est ouvert sur une voie urinaire efférente, ce qui est l'exception, il peut également y avoir une macrohématurie. Un traitement symptomatique de la douleur suffit dans la plupart des cas et la macrohématurie cesse généralement spontanément. Il est rare qu'un thrombus fasse obstacle à l'écoulement de l'urine, mais le cas échéant il devra être traité urologiquement par cathétérisme et irrigation.

La moitié environ des patients ADPKD présentera au moins une fois dans sa vie une infection rénale bactérienne. Il s'agit la plupart du temps de bactéries Gram négatives provoquant une pyélonéphrite et/ou une infection de kyste. L'imagerie par scanner ou IRM ne permet pas de faire la distinction entre les deux, raison pour laquelle est choisi un antibiotique traitant les deux et diffusant bien dans les kystes. Ces conditions sont remplies pour les antibiotiques liposolubles tels que fluoroquinolones et triméthoprime-sulfaméthoxazole. L'antibiothérapie doit être poursuivie 4 semaines au moins. L'examen par 18F-FDG-PET/TC permet de mettre en évidence un abcès dans un rein kystique. La figure 3  montre une telle image impressionnante.

Anévrismes intracrâniens

Un dépistage de routine des anévrismes par IRM n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques, car il ne montre souvent que de petits anévrismes à faible risque de rupture. Les indications de la recherche spécifique d'anévrismes sont une anamnèse familiale positive d'anévrismes ou d'hémorragie sous-arachnoïdienne, une ancienne rupture, avant d'importantes interventions, dans les professions à haut risque (pilotes) et en cas de peur du patient malgré une information adéquate. Les petits anévrismes intracrâniens (<7 mm) peuvent

généralement bénéficier d'un traitement conservateur (contrôle optimal de la tension artérielle, traitement de l'hyperlipidémie, sevrage tabagique). Pour les anévrismes plus volumineux ou augmentant de volume, un *clipping* chirurgical ou un *coiling* endovasculaire est recommandé.


Substitution rénale

Après installation d'une insuffisance rénale terminale, la plupart des patients ADPKD est traité par hémodialyse. La dialyse péritonéale est envisageable, mais pose parfois des problèmes à cause de l'important volume des kystes rénaux et du risque de péritonite en cas d'infections kystiques récidivantes. Les patients ADPKD sont généralement de très bons candidats à une transplantation rénale et souvent transplantés à titre préemptif, c.-à-d. avant leur passage obligatoire en dialyse.

Options thérapeutiques en phase d'études cliniques

Du fait que cette maladie progresse lentement sur des années et même décennies, elle laisse du temps pour une intervention thérapeutique avant d'en arriver à l'insuffisance rénale terminale. Malgré ces conditions favorables, il n'y avait jusqu'ici que très peu de données précliniques permettant de tester d'éventuelles substances thérapeutiques dans des études cliniques chez des patients ADPKD. Ce n'est que tout récemment que, sur la base de données très prometteuses d'expérimentation animale, des traitements médicamenteux ont été examinés dans le cadre de grandes études internationales.

- Avec l'augmentation du cAMP sous l'effet de la vasopressine dans les kystes rénaux, les antagonistes sélectifs du récepteur V_2 (par ex. le tolvaptan) sont de très bons candidats. Ils inhibent très efficacement la kystogénèse sur les modèles animaux. Des études de phase II ont déjà été complétées et des études de phase III/IV sont en cours.
- Il a été observé récemment que la polycystéine-1 interagit dans la cellule avec la tubérine. Des défauts dans cette protéine font que la «mammalian target of rapamycin» (mTOR) est hyperactivée dans l'ADPKD. Des études sur plusieurs modèles animaux ont montré que les inhibiteurs de la mTOR sirolimus et évérolimus sont des inhibiteurs très efficaces de la croissance des kystes et ralentissent la progression de l'insuffisance rénale. Une étude clinique est en cours à l'Hôpital Universitaire de Zurich, la «SUISSE ADPKD Study», qui examine l'efficacité du sirolimus sur la progression de la maladie. D'autres études sur l'efficacité des inhibiteurs de la mTOR sont en cours en Allemagne, en Italie et aux Etats-Unis. Les premiers résultats sont attendus en 2010.
- D'autres études examinent actuellement l'influence d'un traitement par somatostatine, d'une association inhibiteurs de l'ECA et de l'ARA et d'une statine sur la progression de la maladie.

Le tableau 4  présente un aperçu des plus importantes études cliniques testant des médicaments freinant la progression de l'ADPKD.

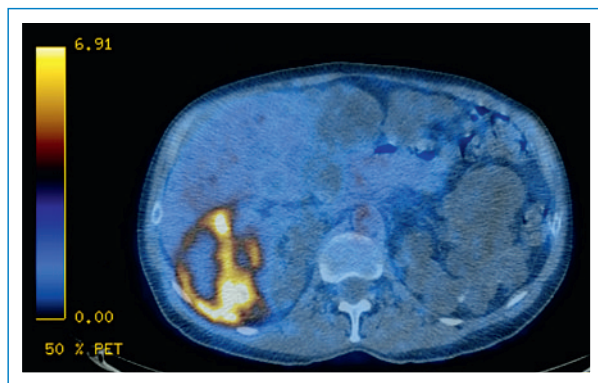


Figure 3

Examen par PET/TC au 18F-FDG d'une infection kystique. Kystes rénaux infectés et abcès dorsolatéral du rein droit polycystique atteignant le diaphragme avec accumulation pathologique de 18F-FDG.

Tableau 4. Traitements médicamenteux visant à freiner la progression de la maladie chez des patients ADPKD et actuellement testés dans des études cliniques.

Intervention	Durée (mois)	Nombre de patients	Pays	Fin de l'étude (année)
Tolvaptan	36	1500	J, USA, EU	2011
Sirolimus	18	100	CH	2010
Évérolimus	24	400	D, F, A	2010
Somatostatine	36	66	I	2010
Pravastatine	36	100	USA	2011
IECA, ARA	48	1018	USA	2013
Triptolide	24	150	Chine	2011

IECA: inhibiteurs de l'ECA, ARA: antagonistes du récepteur de l'angiotensine.

Résumé et perspectives

L'ADPKD est une maladie monogénétique touchant de nombreux patients en Suisse. Son évolution clinique dépend de sa génétique. Les patients ADPKD de type 1 (mutations du gène *PKD1*) atteignent une insuffisance rénale terminale plus rapidement que ceux ayant une ADPKD de type 2 (mutations du gène *PKD2*). Une évolution asymptomatique sur plusieurs dizaines d'années est caractéristique de l'ADPKD. Les anciens traitements se limitaient aux complications telles qu'hypertension

artérielle, hémorragies et infections kystiques. Sur la base de données de l'expérimentation animale, l'efficacité des inhibiteurs de la mTOR (sirolimus, évérolimus), des antagonistes du récepteur V_2 et de la somatostatine dans le ralentissement de la progression de la maladie est actuellement examinée dans des études cliniques.

Remerciements

Nous remercions le Dr Beat Gürtler, spécialiste FMH Médecine interne et Néphrologie de Zurich, d'avoir bien voulu lire le manuscrit et nous avoir fait part de ses critiques et suggestions.

Correspondance:

PD Dr Andreas L. Serra
Klinik für Nephrologie
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
andreas.serra@usz.ch

Références recommandées

- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287–301.
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):205–12.
- Chapman AB. Improving clinical trial design for inquiries into the mechanisms of cyst growth in ADPKD. *Kidney Int*. 2009;75(2): 139–41.