



Service de Néphrologie & Immunologie clinique



Réunion

Polykystose Rénale Dominante

« Le point sur les avancées
de la recherche clinique en 2011 »

IFSI - CHU Rangueil - Toulouse - 21 mai 2011

Programme

9h45-10h00 : 50 ans de progrès pour mieux comprendre la maladie

10h00-10h45 : Traitements et essais thérapeutiques dans la polykystose rénale

- Essais achevés : inhibiteurs de mTOR
- Essai en cours : le TOLVAPTAN
- Essai à venir : le BOSUTINIB
- Discussion

- 10h45-11h15 : Pause

11h15-11h45 : Traitements et essais thérapeutiques dans la polykystose hépatique invalidante

- Les possibilités thérapeutiques
- Intérêt des analogues de la SOMATOSTATINE
- Discussion

11h45-12h15 : Place des associations de patients dans la recherche et l'accompagnement des patients atteints de polykystose rénale

Mme N. PATIN et M Daniel RENAULT, pour l'**AIRG** - Association pour l'Information et la Recherche sur les Maladies Rénales Génétiques



Service de Néphrologie & Immunologie clinique



50 ans de progrès
pour mieux comprendre la maladie
(1957- ...2011)

Dominique Chauveau

*Centre de Référence & Service de Néphrologie
CHU Rangueil, Toulouse*

Les avancées dans la compréhension de la maladie

Clinique

Biologie de routine

Imagerie

Génétique

Biologie cellulaire

Modèles expérimentaux

Essais thérapeutiques

1. 1957 (Dalgaard, Danemark) :
 - Maladie rénale **génétique** à transmission **dominante**
 - L'insuffisance rénale apparaît vers 50-60 ans
 - Kystes du foie fréquents (polykystose *hépatique ou hépato-rénale*)

2. 1965-1975 :
 - **Pas de récurrence après transplantation**

3. 1975-1985
 - Les kystes croissent lentement
 - La fonction rénale est normale jusque vers 50 ans
 - Lorsque le déclin rénal débute, il est en moyenne de 5% par an.

Les avancées dans la compréhension de la maladie

Clinique

kystes des reins

kystes du foie (60-80%)

anévrismes cérébraux (7-8%)

Biologie de routine

Imagerie

Génétique

Biologie cellulaire

Modèles expérimentaux

Essais thérapeutiques

Fréquence de la PKRAD

Pays	Prevalence
Copenhagen, Denmark	1/1 000
Olmsted County, USA	1/400
Bretagne, France	1/1 111
Wales	1/2 459
Japan	1/4 033

Les avancées dans la compréhension de la maladie

Clinique

Biologie de routine : évaluation de la fonction rénale

urée (1960)

créatinine (1980)

formules d'estimation de la fonction rénale : Cockcroft ; MDRD - 2000

Imagerie

Génétique

Biologie cellulaire

Modèles expérimentaux

Essais thérapeutiques

Les avancées dans la compréhension de la maladie

Clinique

Biologie de routine

Imagerie

urographie intra-veineuse (1920)

échographie ('70)

scanner *ou* tomодensitométrie ('80)

IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

Génétique

Biologie cellulaire

Modèles expérimentaux

Essais thérapeutiques

Le volume des kystes (et des reins)
mesuré par IRM
augmente de 30 à 50 ml/an

Essai CRISP, USA

Les avancées dans la compréhension de la maladie

Clinique

Biologie de routine

Imagerie

Génétique

Biologie cellulaire

Modèles expérimentaux

Essais thérapeutiques

Qu'est ce qu'une maladie rénale génétique?

Génome : 46 chromosomes (23 paires)
= 46 chapitres d'un livre

Maladie génétique = maladie par mutation génétique

- manque 1 chapitre *ou* 1 page *ou* 1 lettre
- *ou* une lettre (mot/phrase) déplacée

Polykystose dominante:
un des deux gènes,
PKD1 ou *PKD2* est muté

Quels sont les gènes impliqués dans la polykystose rénale dominante ?

2 gènes → 2 protéines

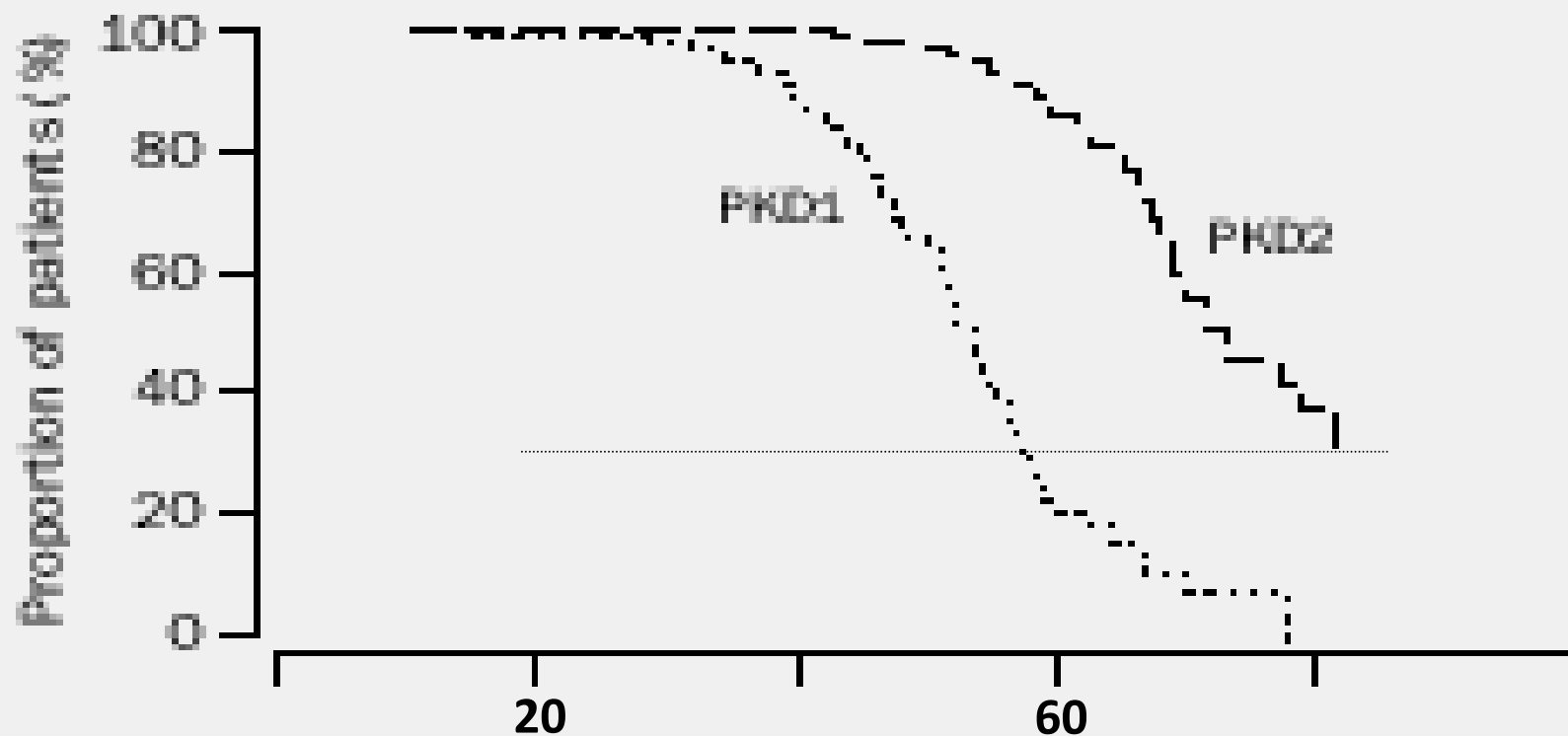
- *PKD1* → polycystine 1

- *PKD2* → polycystine 2

1 seule maladie (mêmes organes atteints : rein, foie, etc...)

1 seule différence : la vitesse moyenne de progression de la maladie rénale

Polykystose dominante : combien de temps fonctionnent les reins?



Hateboer et al, Lancet, 1999

Qu'est ce qu'une maladie à transmission
autosomique dominante ?

Transmise par les *autosomes* (= chromosome ni X, ni Y)

Touche fille et garçons

Risque de transmission = 50%

Mutation (*PKD1* vs. *PKD2*) et volume rénal initial

prédisent la progression volumique (VR) et la variation de DFG

Grantham JJ, N Engl J Med, 2006, 354:2122-30

	<i>PKD1</i>	<i>PKD2</i>
N.	153	32
VR (ml)	1197	711
Var VR (ml/an)	82	45

Les avancées dans la compréhension de la maladie

Clinique

Biologie de routine

Imagerie

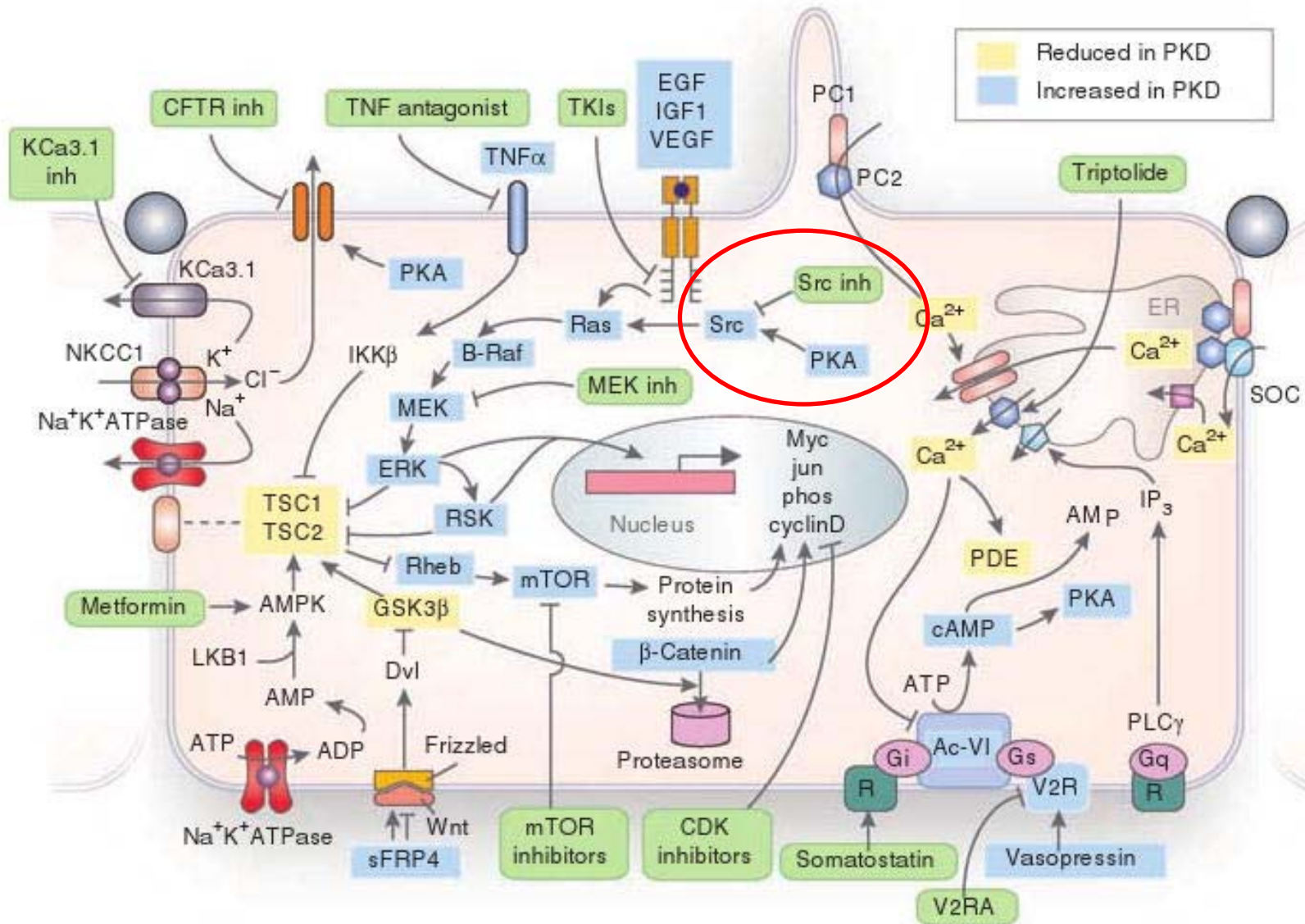
Génétique

Biologie cellulaire : qu'est-ce qu'un kyste ? Comment se développe-t-il ?

Modèles expérimentaux

Essais thérapeutiques

Mécanismes de la PKAD



Les avancées dans la compréhension de la maladie

Clinique

Biologie de routine

Imagerie

Génétique

Biologie cellulaire

Modèles expérimentaux : rats ou souris

polykystose spontanée

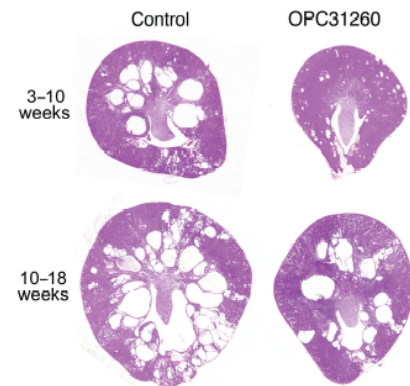
polykystose provoquée par mutation des gènes *Pkd1* ou *Pkd2*

Essais thérapeutiques

Des traitements sont efficaces
dans les polykystoses rénales expérimentales
(2000-2006)

PCK rats

Recessive PKD



Souris Pcy

Nephronophthisis

