



# Polykystose Rénale: Une nouvelle ère commence

Olivier Bonny, MD-PhD

Prof. Assistant

*Département de Médecine Interne, service de Néphrologie, CHUV*

*et*

*Département de Pharmacologie et Toxicologie, UNIL*

# Polykystose: enrichie en Valais?



Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease:  
Mutation Database



**PKD FOUNDATION**  
Polycystic Kidney Disease

Main Page

[Welcome](#) [PKD1](#) [PKD2](#) [Variant Submission](#) [Acknowledgements](#) [Contact](#)

Gene	Mutation	Mutation Type	Clinical Significance	Region	Codon
PKD1: <input type="radio"/> PKD2: <input type="radio"/>	<input type="text" value="Germline Only"/>	<input type="text" value="All"/>	<input type="text" value="All"/>	Exon: <input type="radio"/> Intron: <input type="radio"/> <input type="text" value="1"/> Show All <input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="Search"/>

Total Number Of Records Matching Criteria = 2323

2080 = Total Number Of Unique Pedigrees

Unique pedigrees are not recorded for mutations classified as [Likely Neutral](#)

Row	Region	Codon	Mutation Designation	cDNA Change	Amino Acid Change	Mutation Type	Clinical Significance	Score	#	%
1	5'(E4F1)-EX15	1	<a href="#">5'(E4F1)-EX15del150k...</a>	1_6915del*	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
2	5'(RAB26)-EX21	1	<a href="#">5'(RAB26)-EX21del65k...</a>	1_8015del*	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
3	5'-IVS1	1	<a href="#">5'_IVS1del2.5kb</a>	1_215del	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--

...

2316	EX46	4287	<a href="#">P4287_S4288ins13</a>	12861_12862ins39	Pro4287_Ser4287insTh...	INSERTION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
2317	EX46	4288	<a href="#">S4288G</a>	12862A>G	Ser4288Gly	SUBSTITUTION	Likely Neutral	-6	- (2)	Rare
2318	3'UTR		<a href="#">*13G&gt;A</a>	*13G>A	Silent 3'UTR	3UTR	Likely Neutral		- (2)	Rare
2319	3'UTR		<a href="#">*15G&gt;A</a>	*15G>A	Silent 3'UTR	3UTR	Likely Neutral		- (6)	Rare
2320	3'UTR		<a href="#">*113A&gt;G</a>	*113A>G	Silent 3'UTR	3UTR	Likely Neutral		- (1)	Rare
2321	3'UTR		<a href="#">*237T&gt;C</a>	*237T>C	Silent 3'UTR	3UTR	Likely Neutral		- (1)	Rare
2322	3'UTR		<a href="#">*244C&gt;T</a>	*244C>T	Silent 3'UTR	3UTR	Likely Neutral		- (2)	Rare
2323	3'UTR		<a href="#">*250G&gt;A</a>	*250G>A	Silent 3'UTR	3UTR	Likely Neutral		- (1)	Rare

# Epidémiologie de l'insuffisance rénale terminale: comparaison entre deux cantons suisses

D. Golshayan<sup>1</sup>, F. Paccaud<sup>2</sup> et J.-P. Wauters<sup>1</sup>

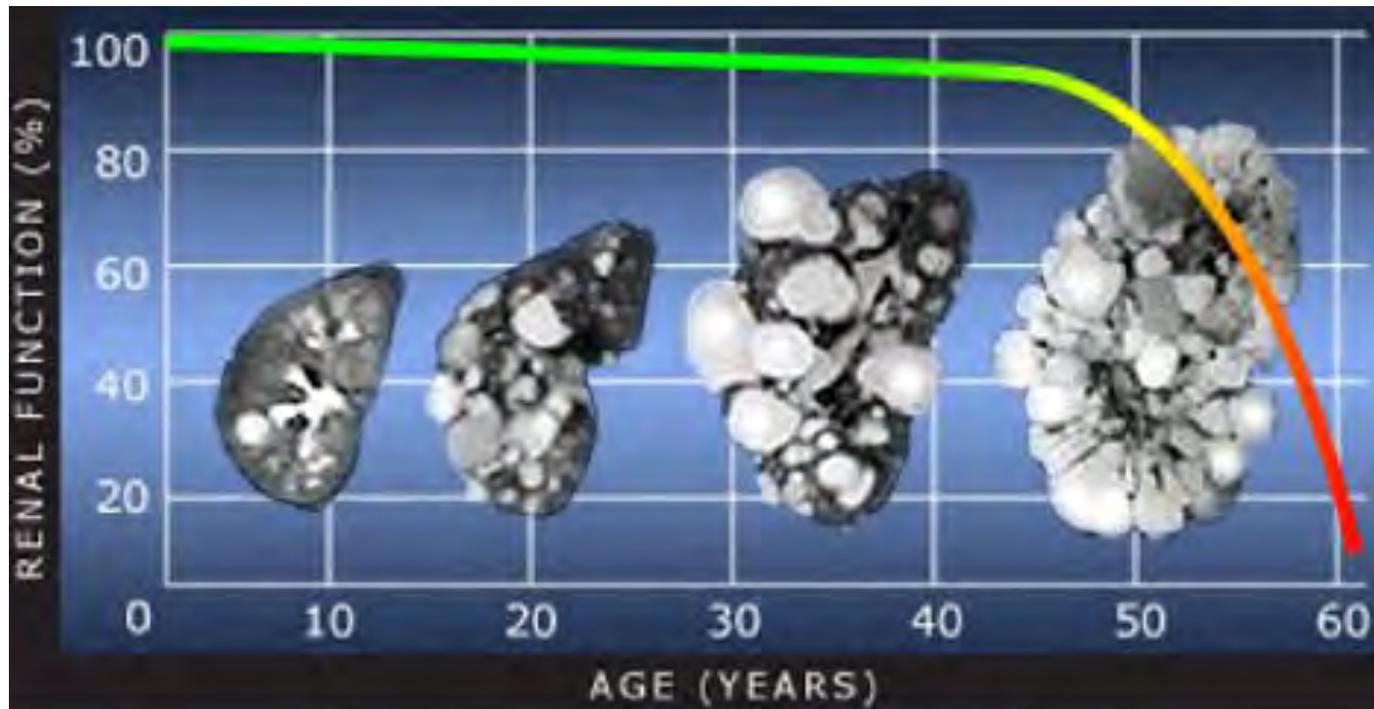
**Tableau III:** Diagnostic de la néphropathie par centre et par canton.

Centres	GNC	GNC II	NI/PNC	Vasc	Diabète	PK	Familial	Autre	Origine X
Monthey	1	0	1	5	7	1	0	1	2
Martigny	1	0	2	7	4	2	0	2	2
Sion	8	1	6	10	9	8	3	5	0
Sierre	4	0	3	3	6	4	0	3	2
Visp	4	0	2	1	5	0	0	1	2
Brig	1	0	4	0	0	1	0	2	2
<b>Total VS</b> N = 130	<b>19</b> <b>15%</b>	<b>1</b> <b>1%</b>	<b>18</b> <b>14%</b>	<b>26</b> <b>20%</b>	<b>31</b> <b>24%</b>	<b>16</b> <b>12%</b>	<b>3</b> <b>2%</b>	<b>14</b> <b>11%</b>	<b>10</b> <b>8%</b>
CHUV/Lausanne	13	2	22	34	19	4	2	22	14
Self-care + dom.	3	1	2	0	1	1	0	0	2
Cécil Lausanne	6	2	7	6	14	5	0	5	6
Nyon	3	0	0	3	4	0	0	0	2
Yverdon	1	1	3	8	5	1	0	2	0
<b>Total VD</b> n = 187	<b>26</b> <b>14%</b>	<b>6</b> <b>3%</b>	<b>34</b> <b>19%</b>	<b>51</b> <b>27%</b>	<b>43</b> <b>23%</b>	<b>11</b> <b>6%</b>	<b>2</b> <b>1%</b>	<b>29</b> <b>16%</b>	<b>24</b> <b>13%</b>

GNC : glomérulonéphrite chronique primaire. GNC II: glomérulonéphrite secondaire à une maladie extra-rénale. NI/ PNC : néphrite interstitielle/pyélonéphrite chronique. Vasc: néphropathie vasculaire comprenant la néphroangioclérose hypertensive, néphropathie ischémique, néphropathie par embolies de cholestérol. Diabète: néphropathie diabétique. PK: polykystose hépato-rénale autosomale dominante. Familial: néphropathies familiales héréditaires autres que la PK. Autre: autres néphropathies. Origine X: néphropathies d'origine indéterminée.

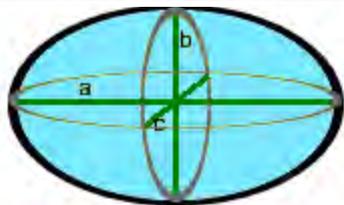
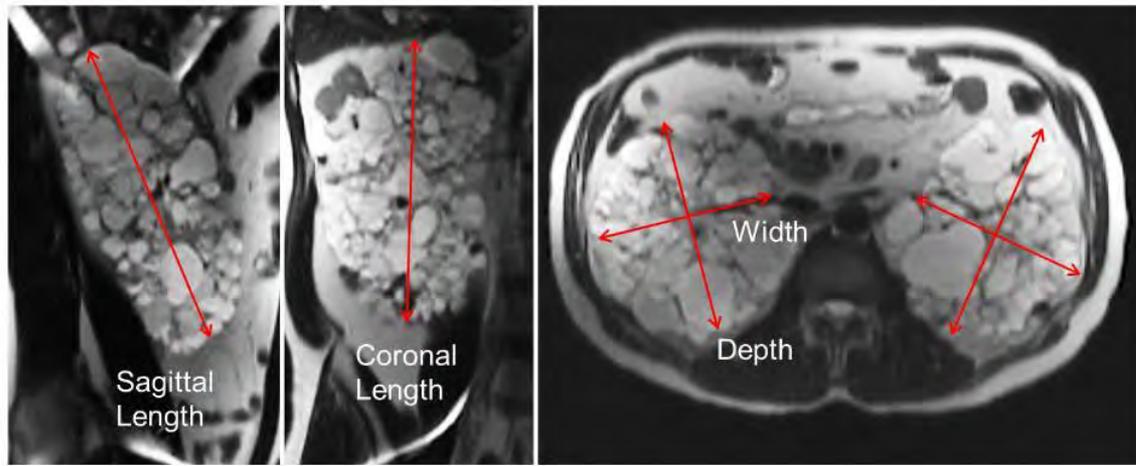
# Evolution naturelle de la maladie

- 70% des patients atteints de polykystose progressent vers l'insuffisance rénale terminale, avec un âge moyen de 58 ans.



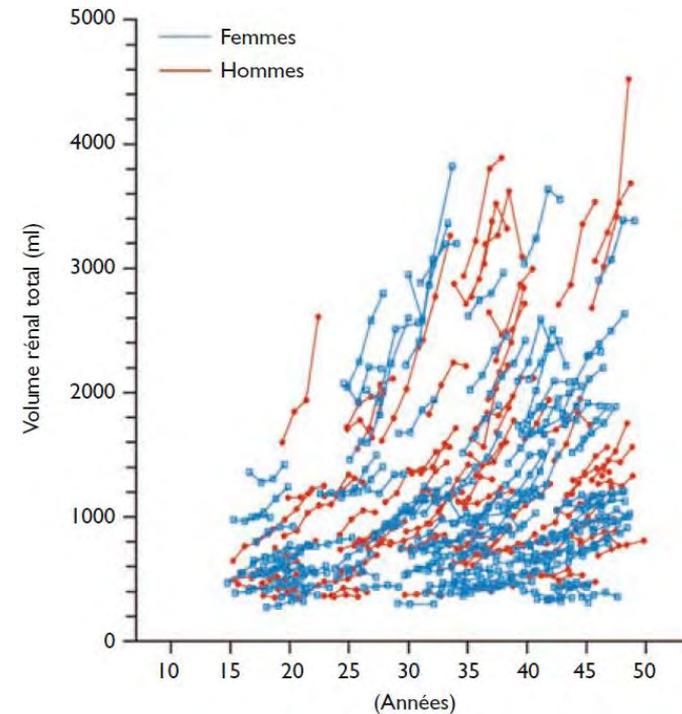
# Diagnostic et suivi précoce

- Imagerie:
  - US: Critères de Pei
  - Volumétrie-IRM (CT-Scan)



VOLUME of  
ELLIPSOID

$$TKV = \pi/6 \times L \times W \times D$$



- Biomarqueurs: multiples, fetuinA,...

# Génétique?

Recherche de mutations ciblées		Séquençage parallèle massif (NGS)	
<b>HEMATOLOGIE</b>		<b>GENETIQUE GENERALE</b>	
<input type="checkbox"/> Facteur II (prothrombine) <input type="checkbox"/> Facteur V (Leiden) <input type="checkbox"/> 9 mutations cardio-vasculaires (FII, FV, MTHFR, FXIII, PAI-1, EPCR) <input type="checkbox"/> Hémochromatose familiale (18 mutations (HFE, TFR2, FPN1)) Syndrome myéloprolifératif <input type="checkbox"/> Mutation JAK2 (V617F) <input type="checkbox"/> Mutations CALR (exon 9) Analyses pour le bilan thrombotique: veuillez téléphoner au 027 603 4810		<input type="checkbox"/> Antitrypsine- $\alpha_1$ (déficit) <input type="checkbox"/> Apolipoprotéine E (maladie d'Alzheimer) <input type="checkbox"/> Coeliakie (intolérance au gluten) <input type="checkbox"/> Gilbert (hyperbilirubinémie héréditaire) <input type="checkbox"/> Mucoviscidose (CFTR-35 mutations) <input type="checkbox"/> HLA-B27 (génotype) Infertilité/stérilité masculine <input type="checkbox"/> CBAVD (CFTR) <input type="checkbox"/> Microdélétions Y Infertilité/stérilité féminine <input type="checkbox"/> Ménopause précoce/POF (FMR1)	
		<input type="checkbox"/> Intolérance primaire au lactose (2 mutations) <input type="checkbox"/> Intolérance primaire au fructose (4 mutations) X-Fragile A (syndrome de) <input checked="" type="checkbox"/> 2x6 Prémutations (PCR) <input type="checkbox"/> 7 Mutations (Southern)* <input type="checkbox"/> Hypercholestérolémie familiale** (LDLR1, APOB, PCSK9, APOE) <input checked="" type="checkbox"/> Polykystose rénale** (PKD1, PKD2, PKHD1, PRKD3) <input type="checkbox"/> Fièvres périodiques** (MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3)	
		<b>PREDISPOSITIONS AU CANCER</b>	
		<input type="checkbox"/> Cancer du sein familial* (BRCA1, BRCA2)** <input type="checkbox"/> Syndrome de Lynch/HNPCC** (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM) <input type="checkbox"/> Polypose adénomateuse familiale** (APC, MUTYH)	

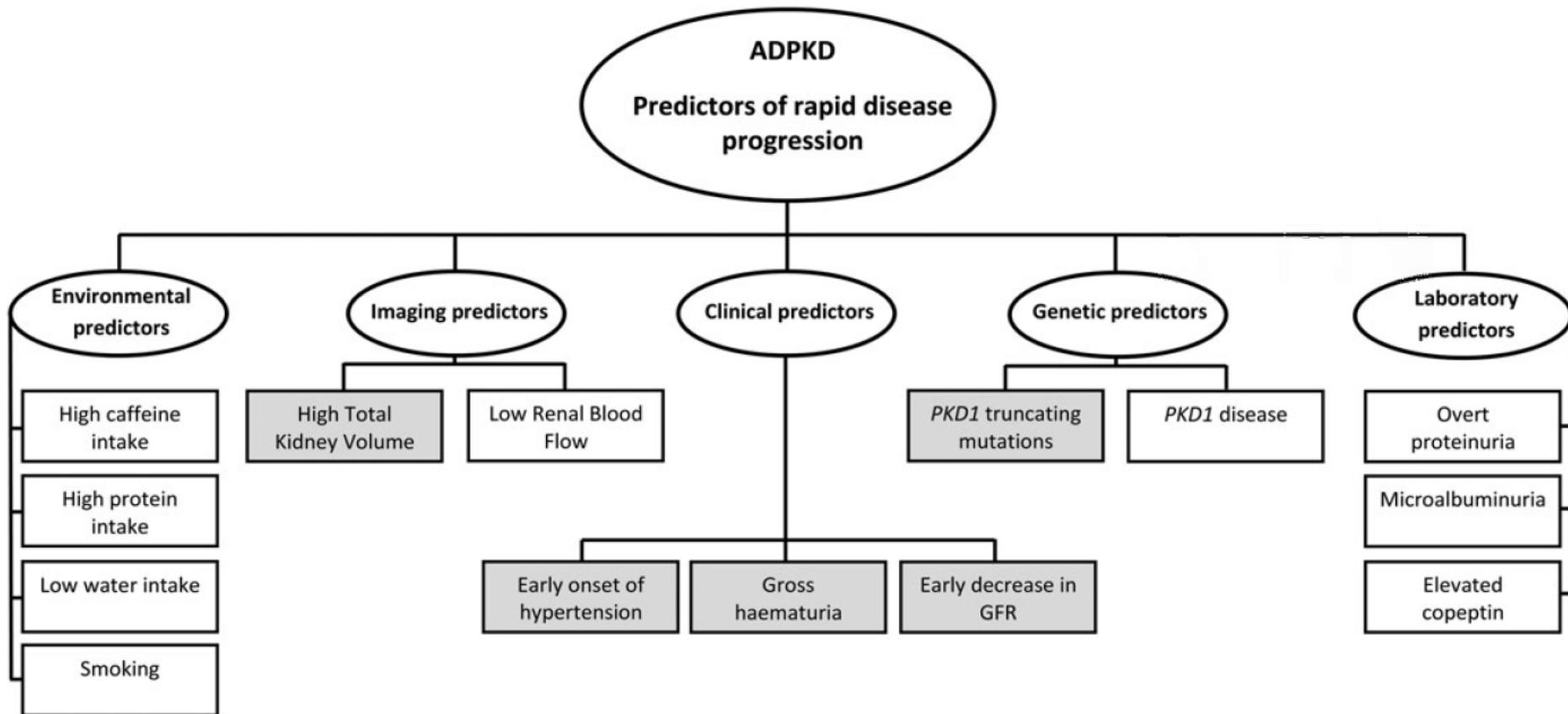
\* Analyse effectuée en sous-traitance

\*\* Veuillez joindre le formulaire signé du consentement éclairé

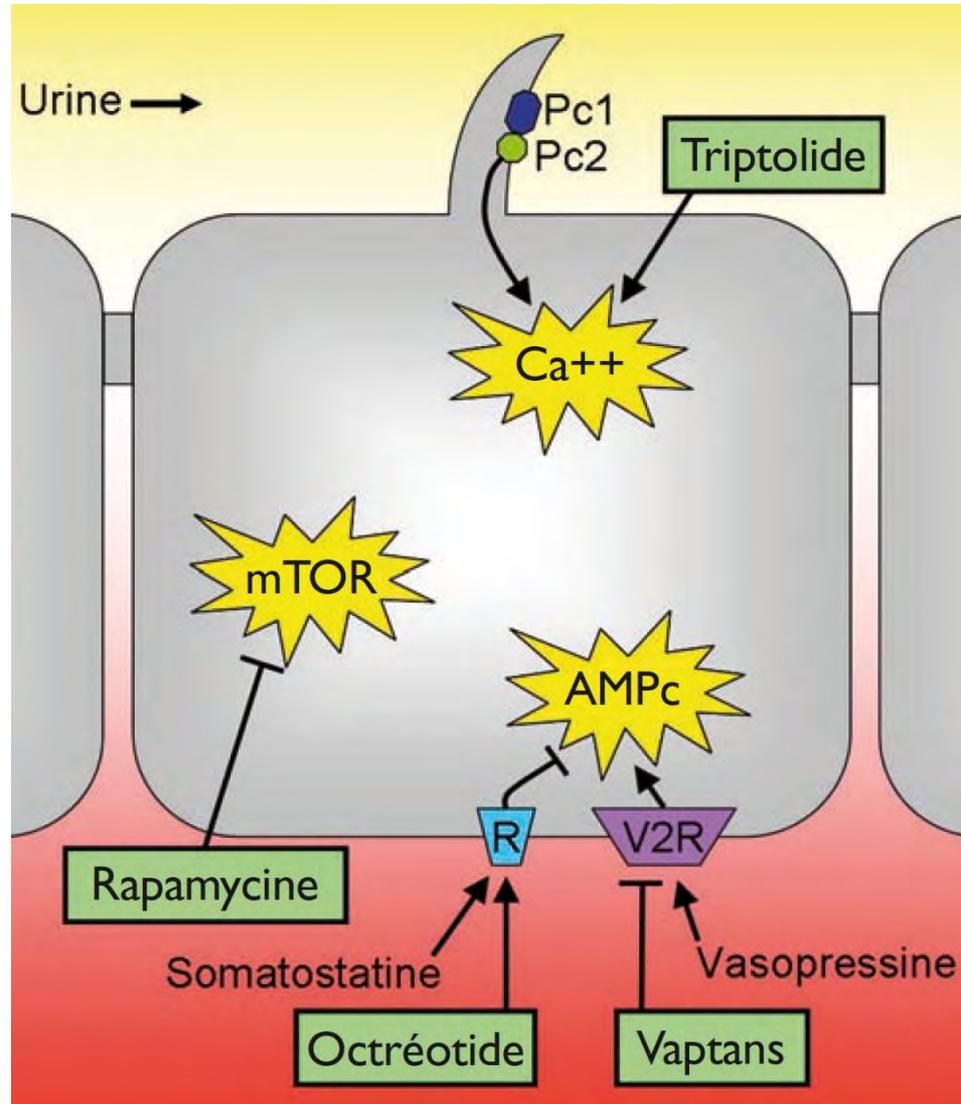
Autre(s) analyse(s) à spécifier; remarques importantes:

**CONTACT: Dr Pierre Hutter**  
 Tél.: 027 603 4850  
 Fax: 027 603 4857  
 E-mail : pierre.hutter@hopitalvs.ch

# Prise en charge: prédicteurs de progression

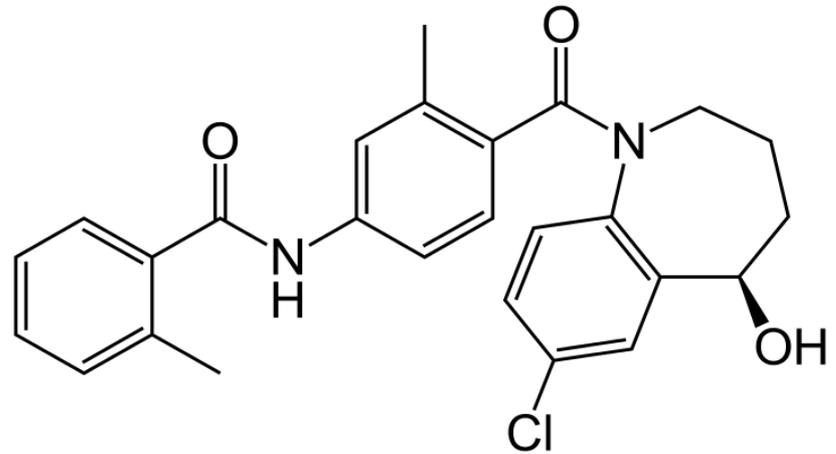


# Moyens d'action

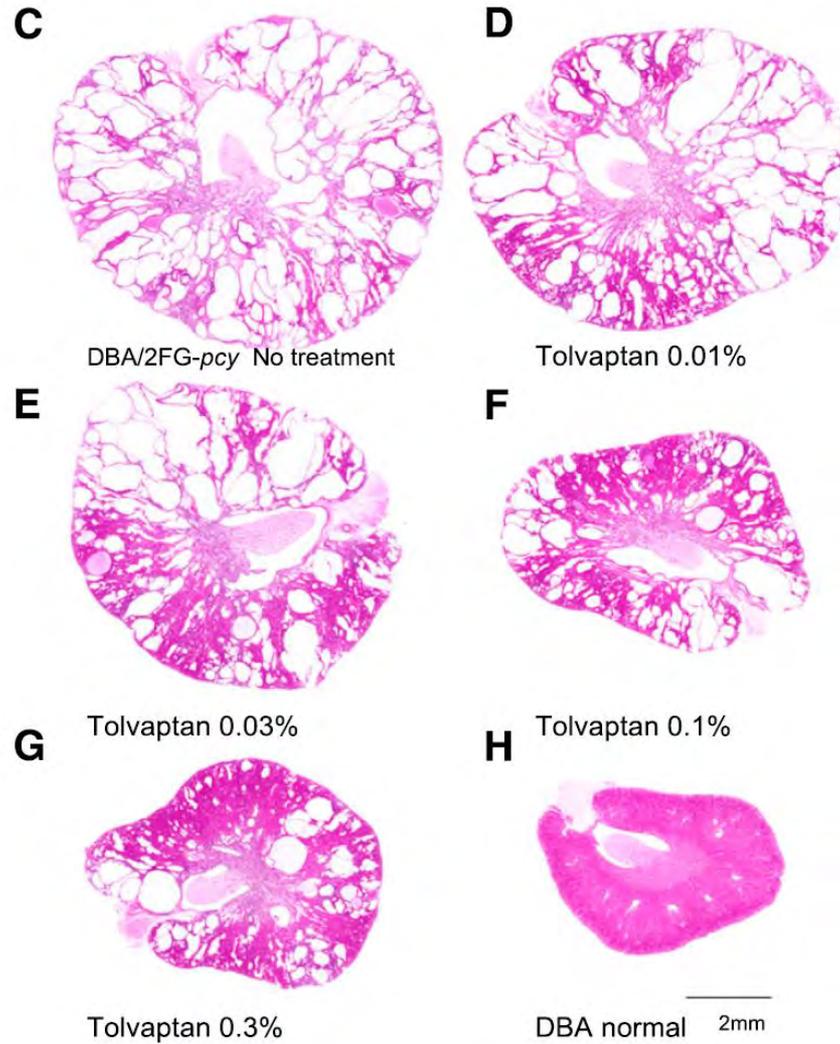


# Nouvelle ère: tolvaptan

- Compétiteur antagoniste sélectif du récepteur type 2 à la vasopressine
- Simsca<sup>®</sup> pour hyponatrémie
- Jinarc<sup>®</sup> pour la polykystose



# Modèles animaux



# TEMPO 3:4

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE  
ORIGINAL ARTICLE

## Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

- 1445

- Mu'

- 6

- 6

- In-

- age

- estimate

- Gault)  $\geq 60$

- Total kidney volume

- Retrait: 23% ttt vs.

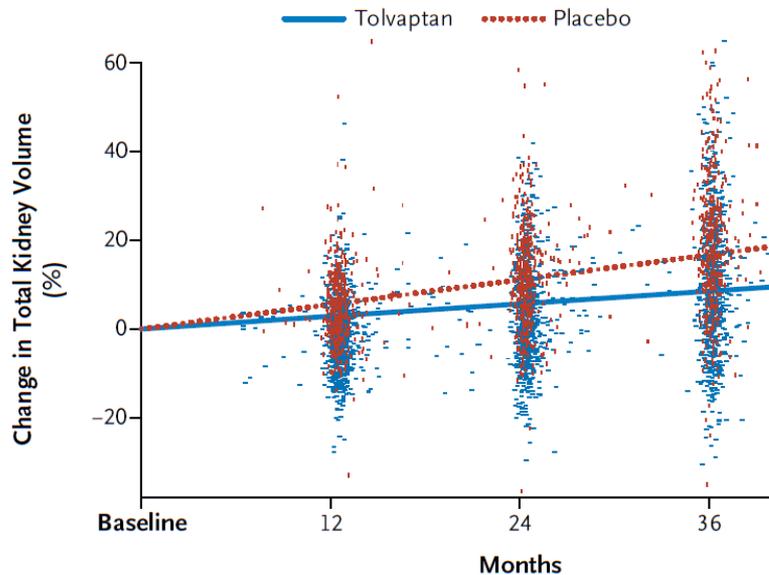
Jared J. Grantham, M.D., Ph.D., Ron T. Gansevoort, M.D., Ph.D.,  
Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., Arlene B. Chapman, M.D.,  
Olivier Devuyst, M.D., Ph.D., Eiji Higashihara, M.D., Ph.D., Ronald D. Perrone, M.D.,  
Holly B. Krasa, M.S., John Ouyang, Ph.D., and Frank S. Czerwiec, M.D., Ph.D.,  
for the TEMPO 3:4 Trial Investigators\*

# TEMPO 3:4

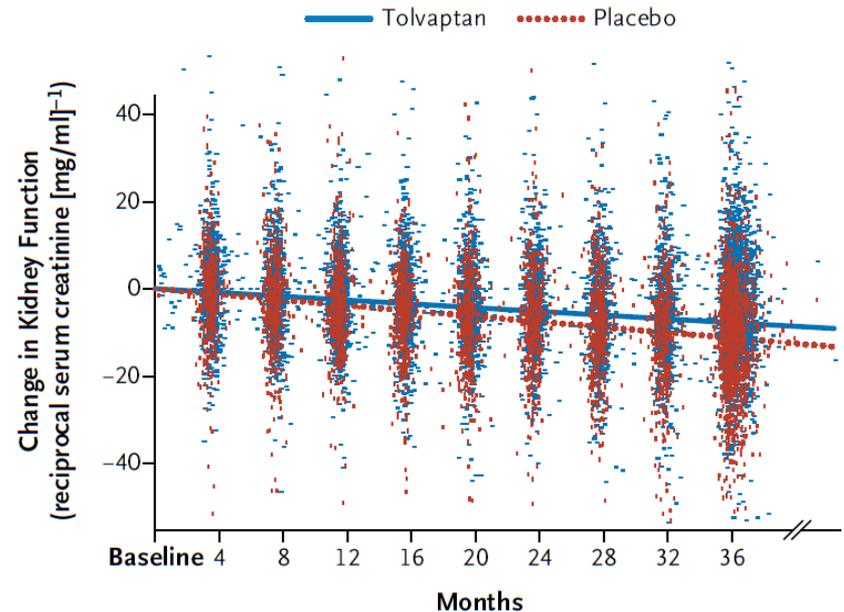
- Résultats:

- diminution du taux de croissance du volume rénal de 49% (5.5 vs. 2.8%). Primary Endpoint
- Diminution du taux de déclin de l'eGFR de 26% (3.70 vs. 2.72 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

A Total Kidney Volume



C Kidney Function



# Implémentation

Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 337–348  
doi: 10.1093/ndt/gfv456  
Advance Access publication 29 January 2016

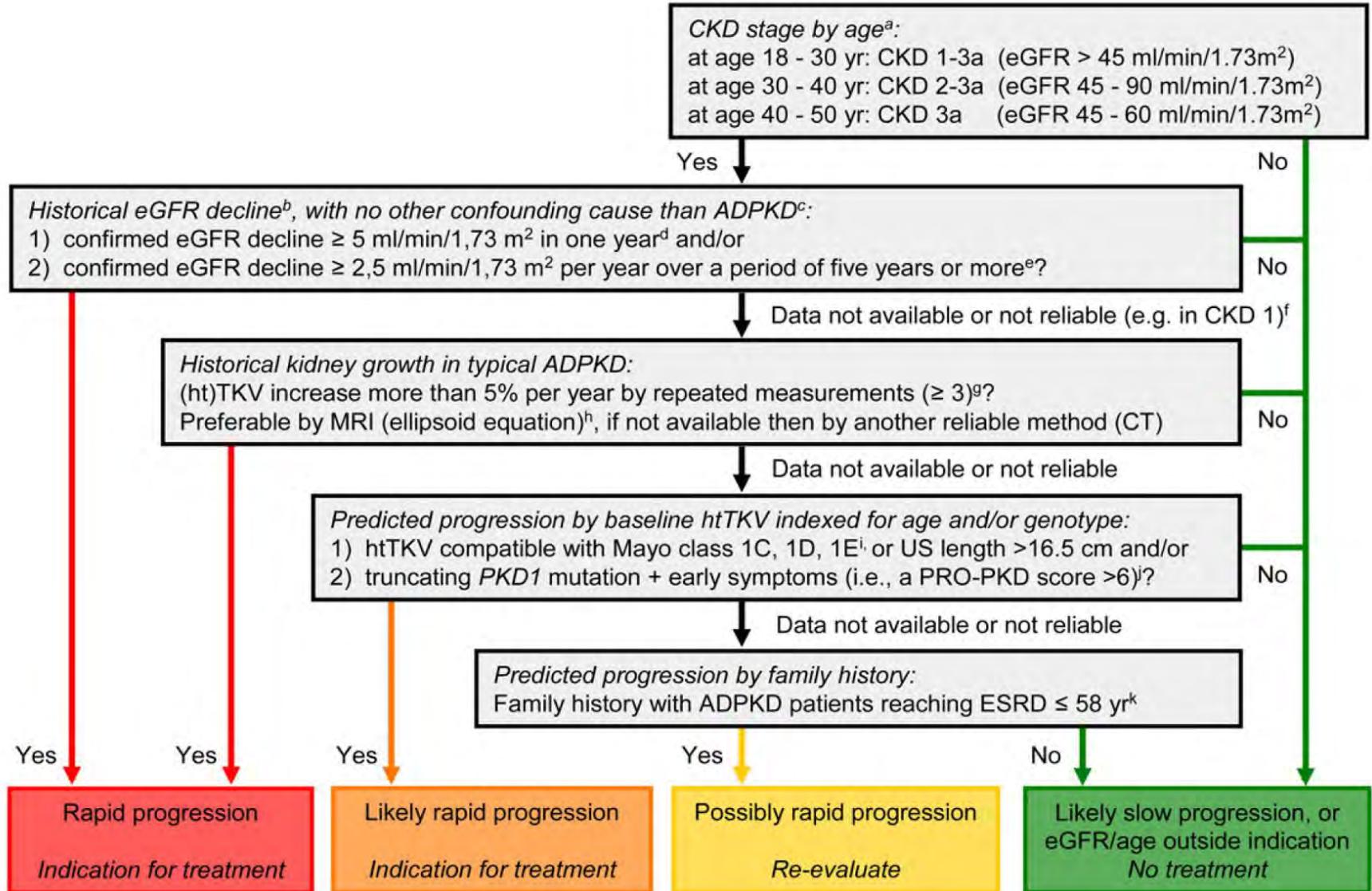


*NDT Perspectives*

## 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

Ron T. Gansevoort<sup>1</sup>, Mustafa Arici<sup>2</sup>, Thomas Benzing<sup>3</sup>, Henrik Birn<sup>4,5</sup>, Giovambattista Capasso<sup>6</sup>, Adrian Covic<sup>7</sup>, Olivier Devuyst<sup>8,9</sup>, Christiane Drechsler<sup>10</sup>, Kai-Uwe Eckardt<sup>11</sup>, Francesco Emma<sup>12</sup>, Bertrand Knebelmann<sup>13</sup>, Yannick Le Meur<sup>14</sup>, Ziad A. Massy<sup>15,16,17</sup>, Albert C.M. Ong<sup>18</sup>, Alberto Ortiz<sup>19</sup>, Franz Schaefer<sup>20</sup>, Roser Torra<sup>21,22</sup>, Raymond Vanholder<sup>23</sup>, Andrzej Więcek<sup>24</sup>, Carmine Zoccali<sup>25</sup> and Wim Van Biesen<sup>23</sup>

# Recommendations groupe ERA-EDTA



# Surveillance post-marketing: foie!

- ALAT >3x la norme: 4.4 % tolvaptan vs. 1.0% placebo
- Début 3-18 mois après le début du ttt
- Résolution en 1-4 mois
- Pas d'insuffisance fonctionnelle ou de lésion chronique.
- Pas dose-dependent
- Close monitoring needed

# Ongoing phase 3b

- Agreement with FDA
- multi-center, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial designed to compare the efficacy and safety of tolvaptan (45 to 120 mg per day split-dose) in subjects with CKD late stage 2 and early stage 4 due to ADPKD.
- 220 sites worldwide, 1,300 tolvaptan-naïve adult (male and female) patients with ADPKD between the ages of 18-66, depending on their estimated glomerular filtration rate (eGFR).
- Total study duration is about 15 months, and the treatment period will last for approximately 13 ½ months.
- The primary endpoint will compare the efficacy of tolvaptan treatment in reducing the change in eGFR, from baseline to post-treatment follow-up as compared to placebo in patients with ADPKD who tolerate tolvaptan during an initial run-in period.
- The trial will also compare overall safety and specifically hepatic safety and compare incidence of ADPKD complications during the trial.

Induire une pathologie potentiellement dangereuse pour en soigner une autre



# Save the date: 1<sup>er</sup> Septembre

- Introduction du tolvaptan en CH
- Discussion de cas: annoncez vos cas difficiles!
- Guest: Prof. O. Devuyst, TEMPO 3:4 investigator
- Surprise guest!

# Polykystose rénale : une nouvelle ère commence....

