



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	5'(E4F1)-EX15del150k...	1_6915del*	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
2	5'(RAB26)-EX21	1	5'(RAB26)-EX21del65k...	1_8015del*	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
3	5'-IVS1	1	5'-IVS1del2.5kb	1_215del	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--

...

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

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

D. Golshayan¹, F. Paccaud² et J.-P. Wauters¹

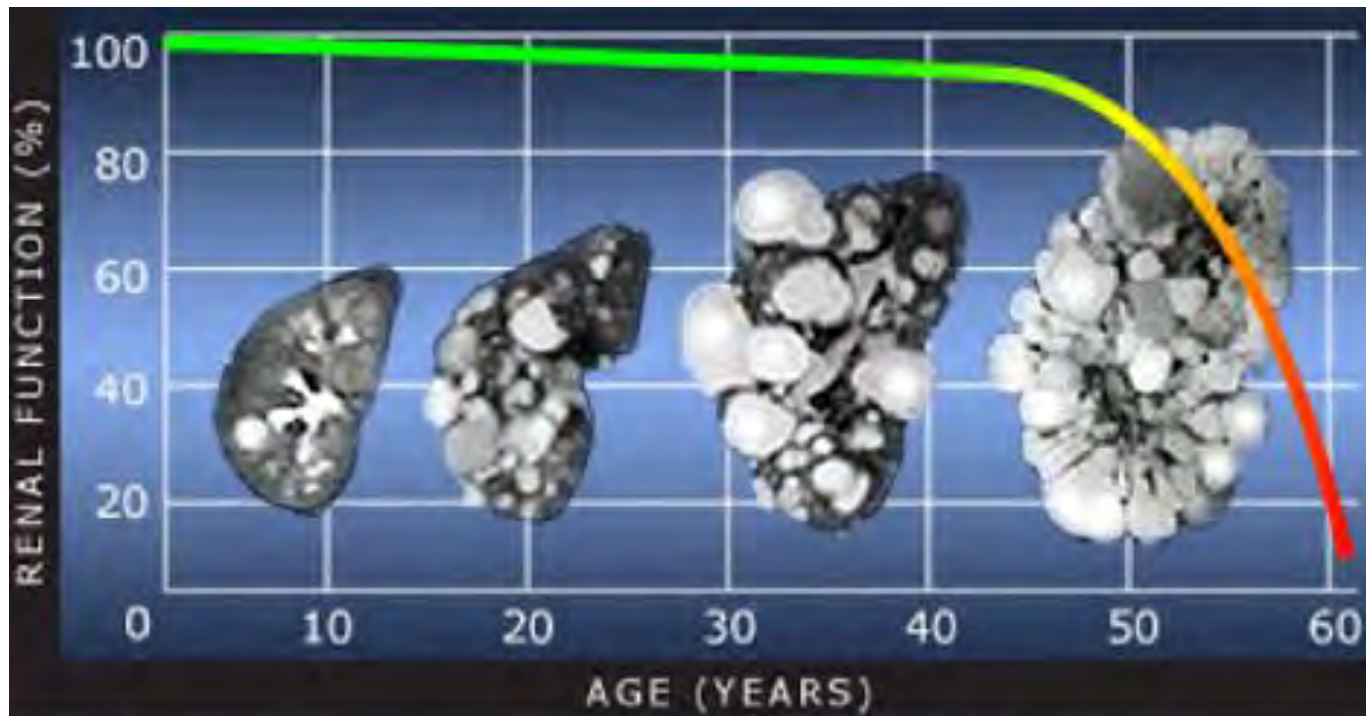
Tableau III: Diagnostic de la néphropathie par centre et par canton.

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
Total VS N = 130	19 15%	1 1%	18 14%	26 20%	31 24%	16 12%	3 2%	14 11%	10 8%
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
Total VD n = 187	26 14%	6 3%	34 19%	51 27%	43 23%	11 6%	2 1%	29 16%	24 13%

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.

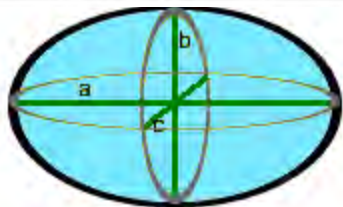
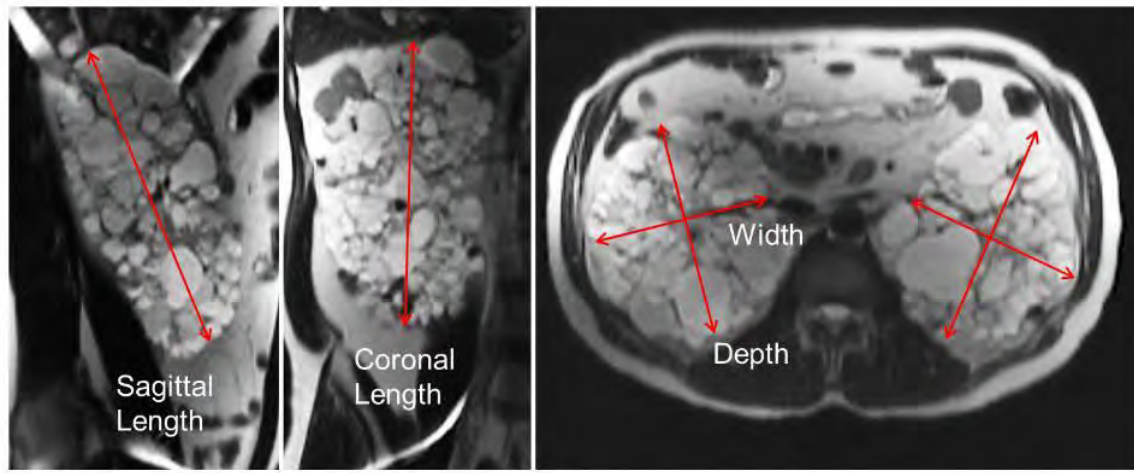
Evolution naturelle de la maladie

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



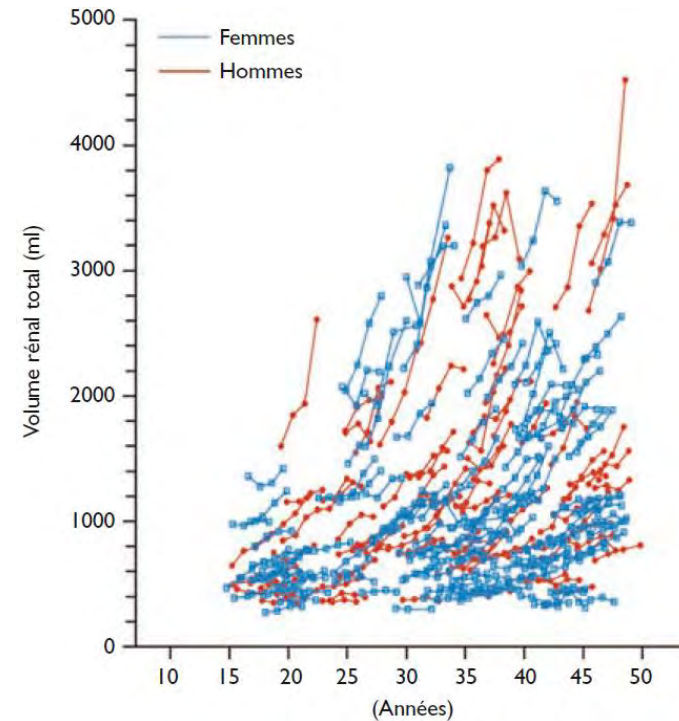
Diagnostic et suivi précoce

- 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)	
HEMATOLOGIE	GENETIQUE GENERALE	PREDISPOSITIONS AU CANCER	
<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 thrombophilique: veuillez téléphoner au 027 603 4810	<input type="checkbox"/> Antitrypsine- α_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 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)	
		<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)	

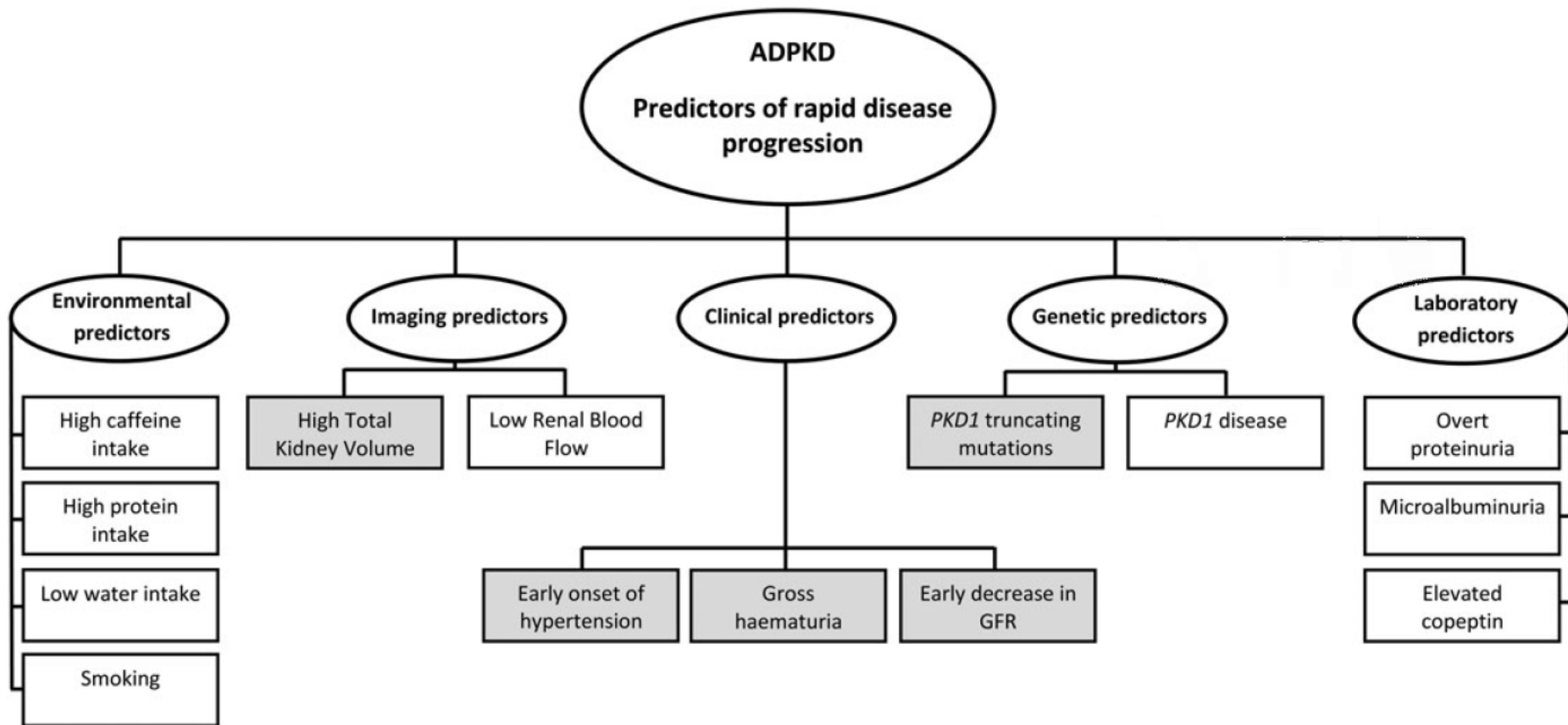
* Analyse effectuée en sous-traitance

** Veuillez joindre le formulaire signé du consentement éclairé

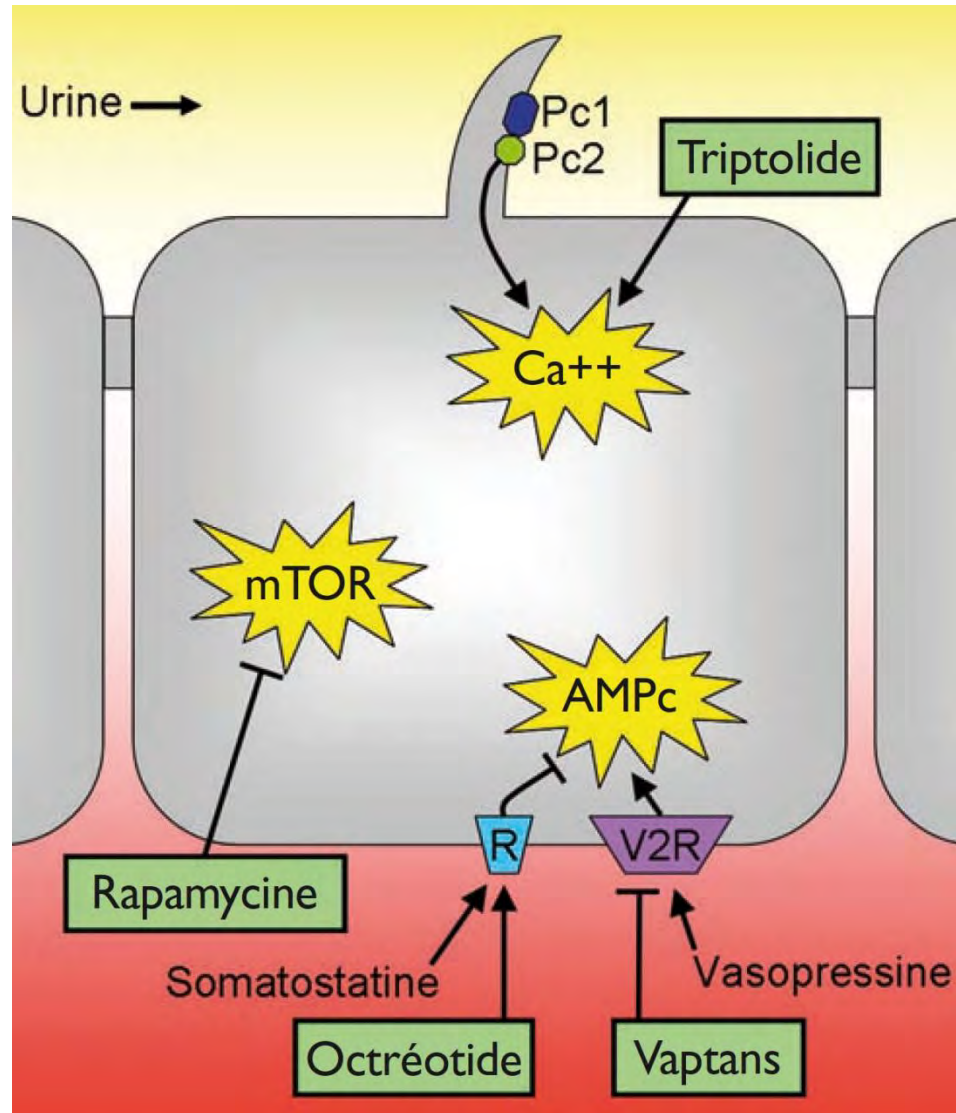
Autre(s) analyse(s) à spécifier; remarques importantes:

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

Prise en charge: prédicteurs de progression

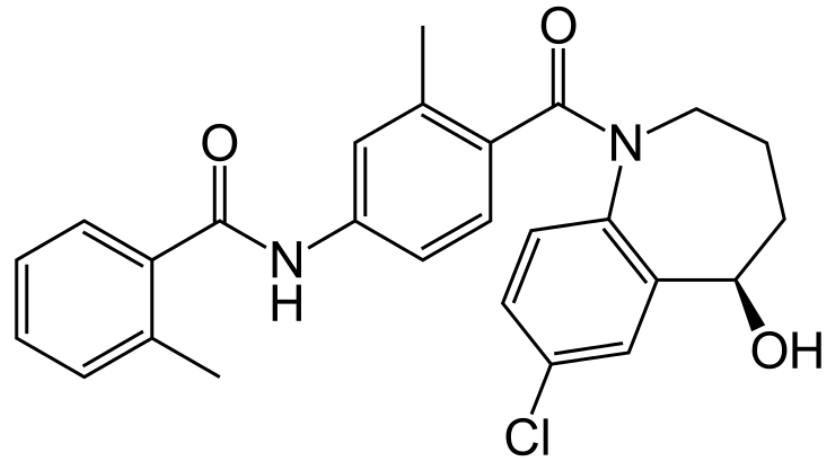


Moyens d'action

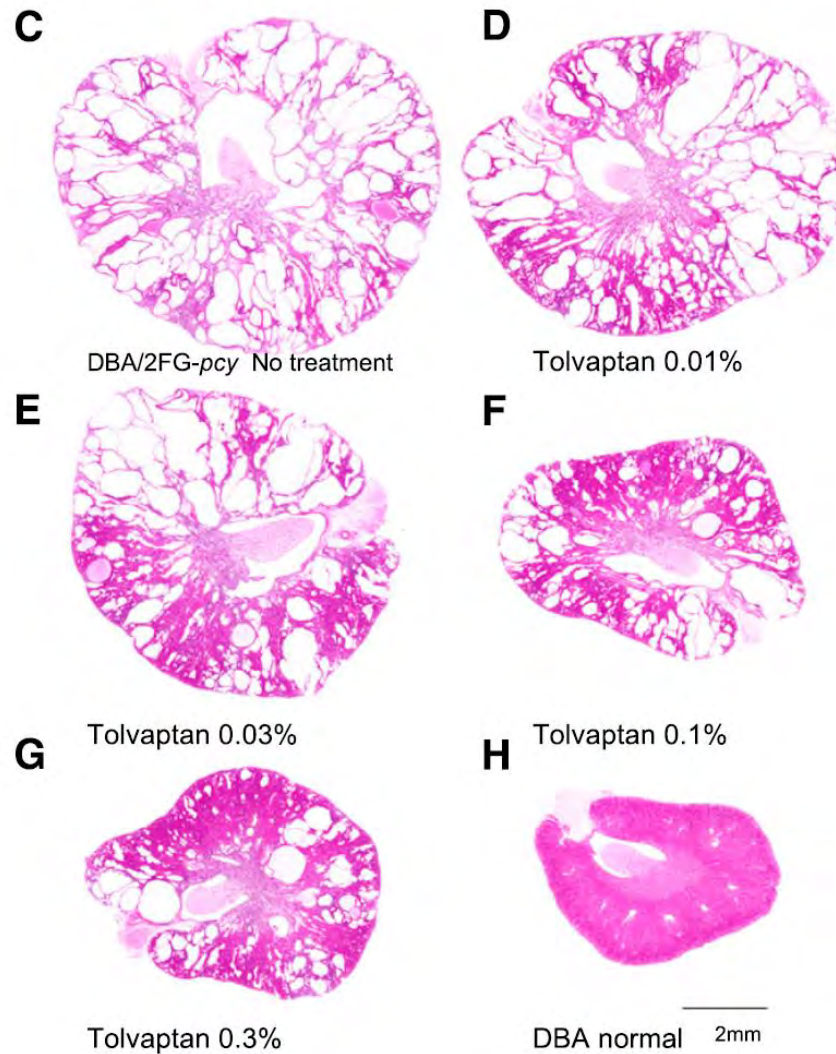


Nouvelle ère: tolvaptan

- Compétiteur antagoniste sélectif du récepteur type 2 à la vasopressine
- Simsca[®] pour hyponatrémie
- Jinarc[®] pour la polykystose



Modèles animaux



TEMPO 3:4

- 1445

- Mu'

- 3

- 1

- In

- age

- estimate

- Gault) ≥ 60

- Total kidney volume

- Retrait: 23% ttt vs.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

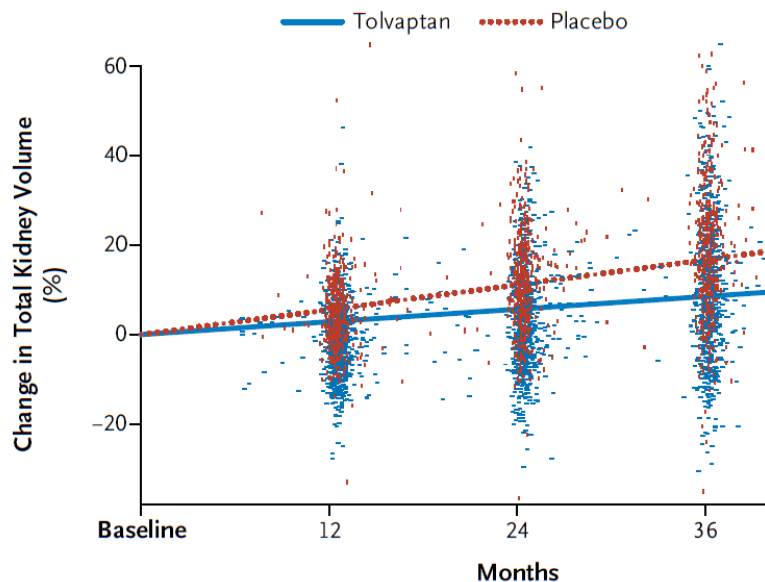
Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

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

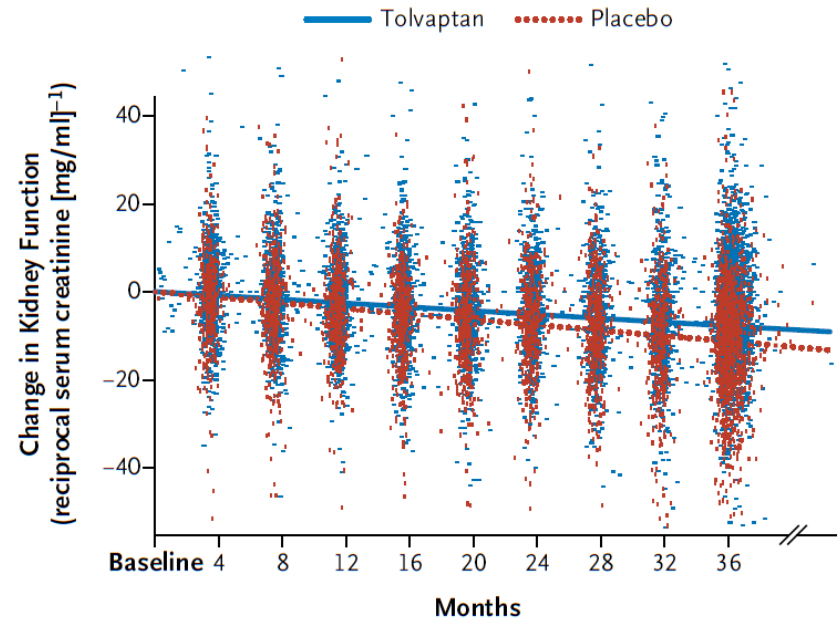
TEMPO 3:4

- 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/1.73m²)

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

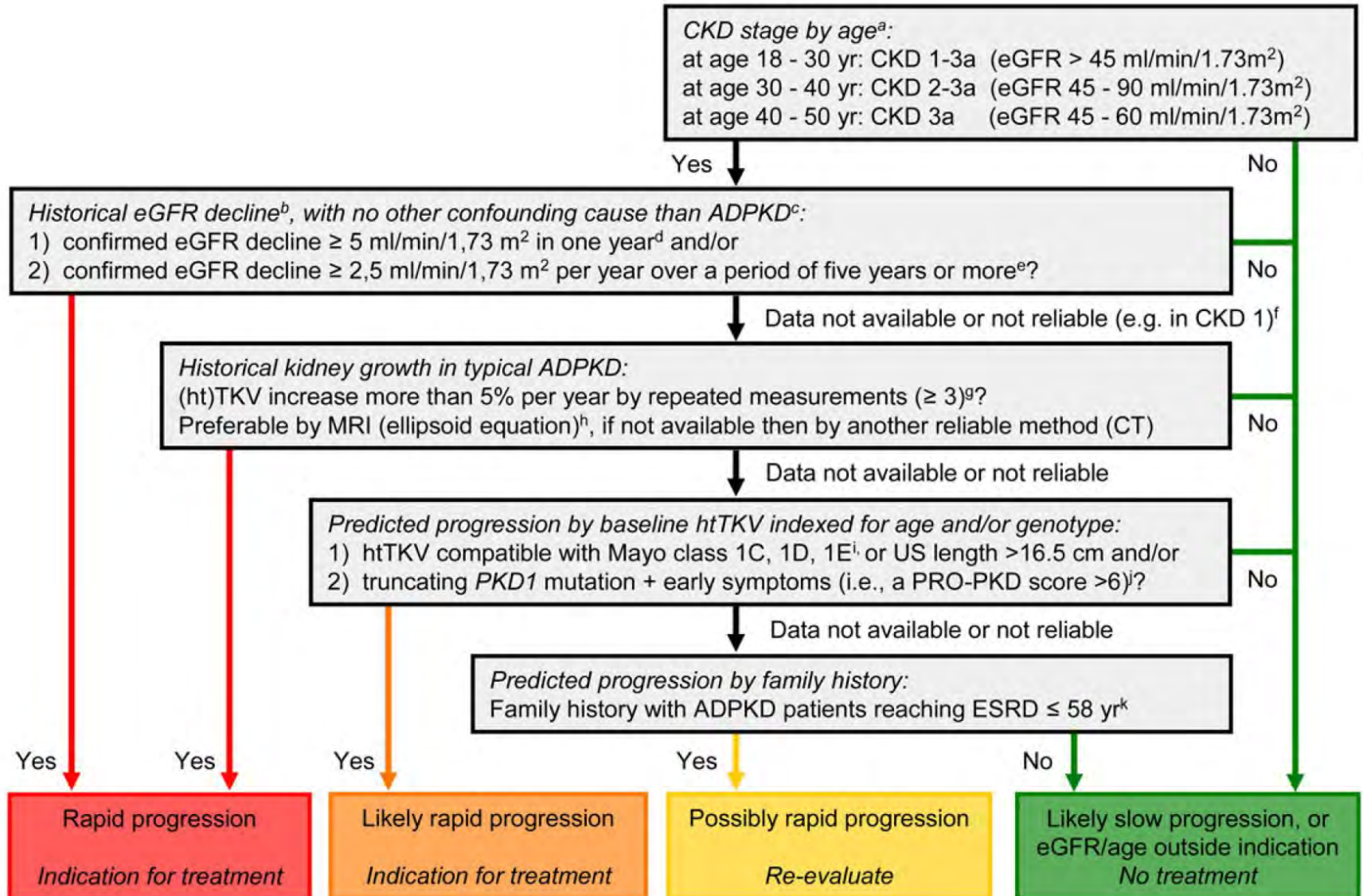


NDT Perspectives

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. Gansevoort¹, Mustafa Arici², Thomas Benzing³, Henrik Birn^{4,5}, Giovambattista Capasso⁶, Adrian Covic⁷, Olivier Devuyst^{8,9}, Christiane Drechsler¹⁰, Kai-Uwe Eckardt¹¹, Francesco Emma¹², Bertrand Knebelmann¹³, Yannick Le Meur¹⁴, Ziad A. Massy^{15,16,17}, Albert C.M. Ong¹⁸, Alberto Ortiz¹⁹, Franz Schaefer²⁰, Roser Torra^{21,22}, Raymond Vanholder²³, Andrzej Więcek²⁴, Carmine Zoccali²⁵ and Wim Van Biesen²³

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^{er} 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....

