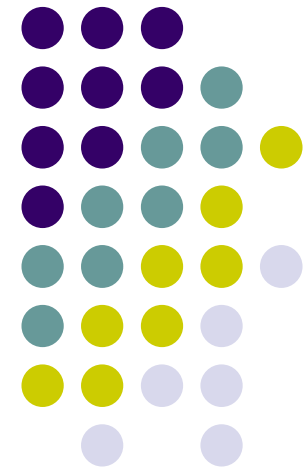


# PKAD

---

Journée DES néphrologie  
pédiatrique

19/6/09

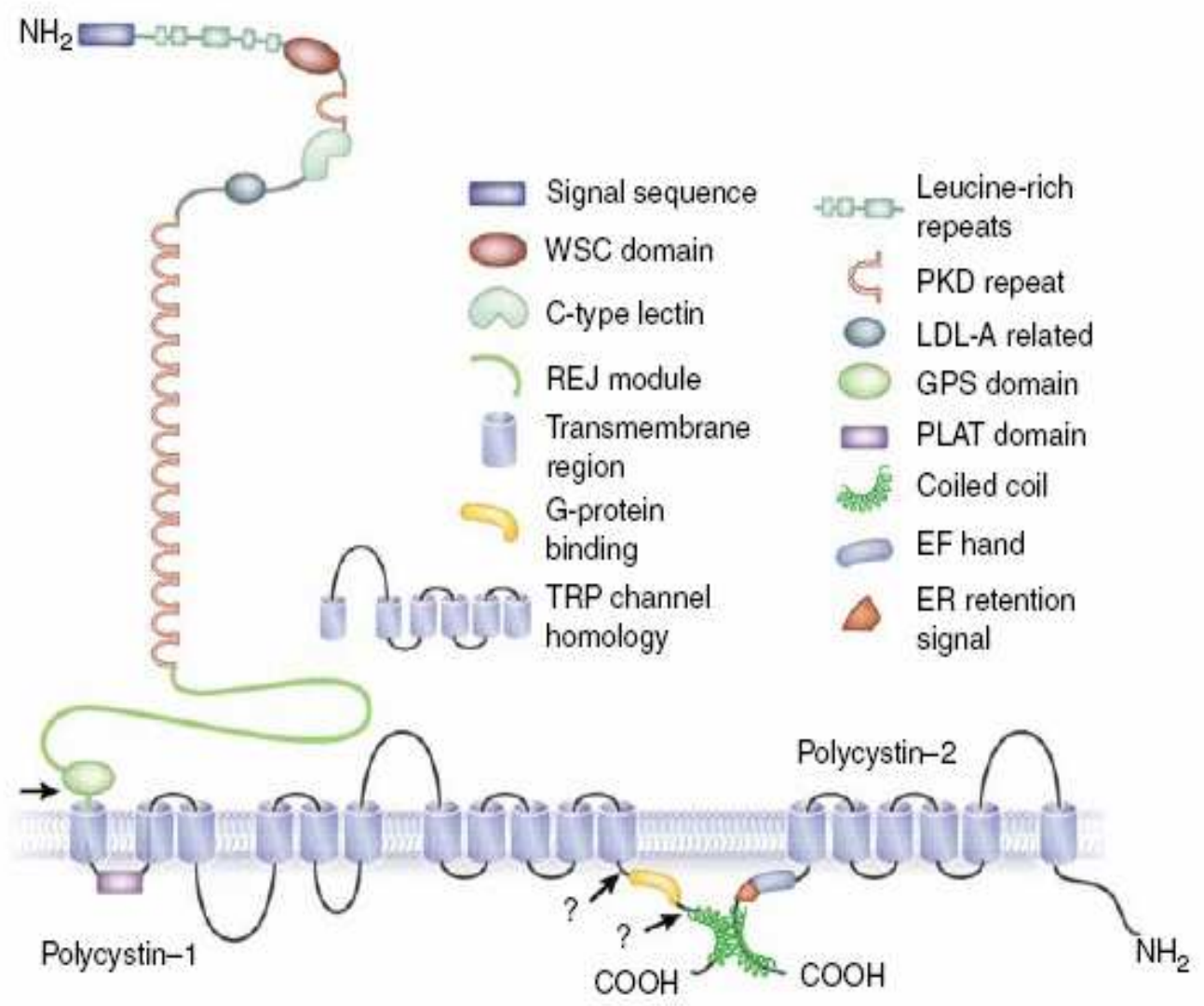




- Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): pathologie rénale héréditaire la plus fréquente
- 1/1000
- Sex-ratio: 1.2-1.3
- Age IRCT: 54 ans PKD1/ 74 ans PKD2 (apparition précoce des kystes PKD1)



- 2 gènes connus: différences phénotypiques chez l'adulte
  - PKD1: 85% => chrs: 16p13.3 (PC1=460kDa)
    - IRT 53 ans, plus de kystes, plus grands
  - PKD2: 15% => chrs 4q21 (PC2=110kDa)
    - meilleur pronostic: IRT 74 ans
  - (PKD3: 1%, gène non localisé)
- Variabilité phénotypique, pénétrance incomplète
- Diagnostic génétique: étude des haplotypes (linkage analysis)





# Manifestations rénales

- Insuffisance rénale chronique à l'âge adulte
  - corrélation entre le volume kystique et le DFG
  - *Antiga ,Computed tomography evaluation of autosomal dominant polycystic kidney disease progression: a progress report. Clin J Am Soc Nephrol: CJASN 2006; 1: 754–760*
- Hypertension
  - viser la normale basse
  - *Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. Kidney Int 2008; 74:1192–1196.*
- Protéinurie, Hématurie macroscopique, Infections urinaires et kystiques
- Douleur chronique



# Manifestations extra-rénales

- cardiovasculaires (valvulopathies, anévrismes)
- gastro-intestinales (kystes hépatiques, pancréatiques, spléniques, hernies)



**Table 3 | Sonographic criteria for the diagnosis of ADPKD<sup>93</sup>**

Age (years)	Criteria	PPV	NPV
<i>Original Ravine's PKD1 diagnostic criteria</i>			
15–29	≥ 2 cysts, unilateral or bilateral	99.2	87.7
30–39	≥ 2 cysts in each kidney	100	87.5
40–59	≥ 2 cysts in each kidney	100	94.8
≥ 60	≥ 4 cysts in each kidney	100	100
<i>Revised unified diagnostic criteria</i>			
15–29	≥ 3 cysts, unilateral or bilateral	100	85.5
30–39	≥ 3 cysts, unilateral or bilateral	100	96.4
40–59	≥ 2 cysts in each kidney	100	94.8
≥ 60	≥ 4 cysts in each kidney	100	100
<i>Revised criteria for exclusion of diagnosis</i>			
15–29	≥ 1 cyst	96.6	90.8
30–39	≥ 1 cyst	94.0	98.3
40–59	≥ 2 cysts	96.7	100
≥ 60	≥ 4 cysts in each kidney	100	100

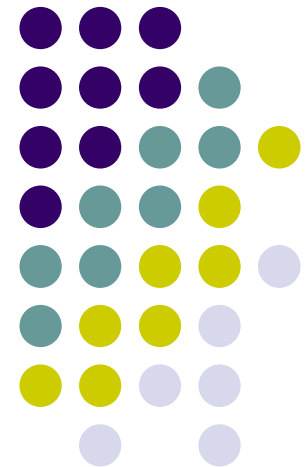
*Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 205–212.*





# Calcimimetic Inhibits Late- Stage Cyst Growth in ADPKD

Vincent H. Gattone II,\* Neal X. Chen and all  
*J Am Soc Nephrol* ●●: –, 2009



# Introduction



- Régulation du  $\text{Ca}^{2+}$  par PTH
  - Diminution  $\text{Ca}^{2+}$   $\rightarrow$   $\nearrow$  PTH  $\rightarrow$   $\nearrow$  réabsorption rénale de  $\text{Ca}^{2+}$ , résorption osseuse, absorption intestinale de  $\text{Ca}^{2+}$  via la vit D3
  - IRC: hyperphosphémie, hypocalcémie, diminution production du vit D3  $\rightarrow$  hyperparathyroïdie secondaire
  - PKAD: mutations PC1 et PC2  $\rightarrow$  diminution  $\text{Ca}^{2+}$  ic  $\rightarrow$   $\nearrow$  AMPc (pierre angulaire formation et dev kystes)



# Introduction

- Calcium-sensing receptor (CaR)
  - Activé par  $\nearrow$  Ca<sup>2+</sup>  $\rightarrow$  diminution sécrétion AMPc,  $\nearrow$  Ca<sup>2+</sup> ic
  - Rétrocontrôle : diminution sécrétion PTH
  - Calcimimétiques
  - Expression CaR au niveau rénal (tube collecteur)
    - $\nearrow$  Ca<sup>2+</sup> intraluminal, action modulatrice sur les rp V2 (aquaporines)



# Etude

- Expérimentale
- Hypothèse: Calcimimétiques diminuent le développement de la maladie kystique
  - $\nearrow$   $\text{Ca}^{2+}$  ic
  - Diminuant la sécrétion de PTH: ralentissement de la progression de l'IRC



# Matériels et méthodes

- **Souris males Cy/+ PKAD**
  - 10 sem: IRC débutante
  - 10 sem-40 sem: IRC avancée avec hyperparathyroidie secondaire
- **4 groupes: 20 à 34 sem**
  - 1: contrôle
  - 2: calcimimétiques R-568
  - 3: R568 + gluconate de calcium
  - 4: gluconate de calcium

# Résultats

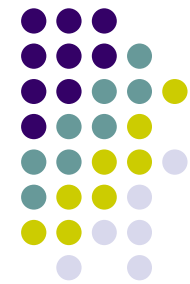
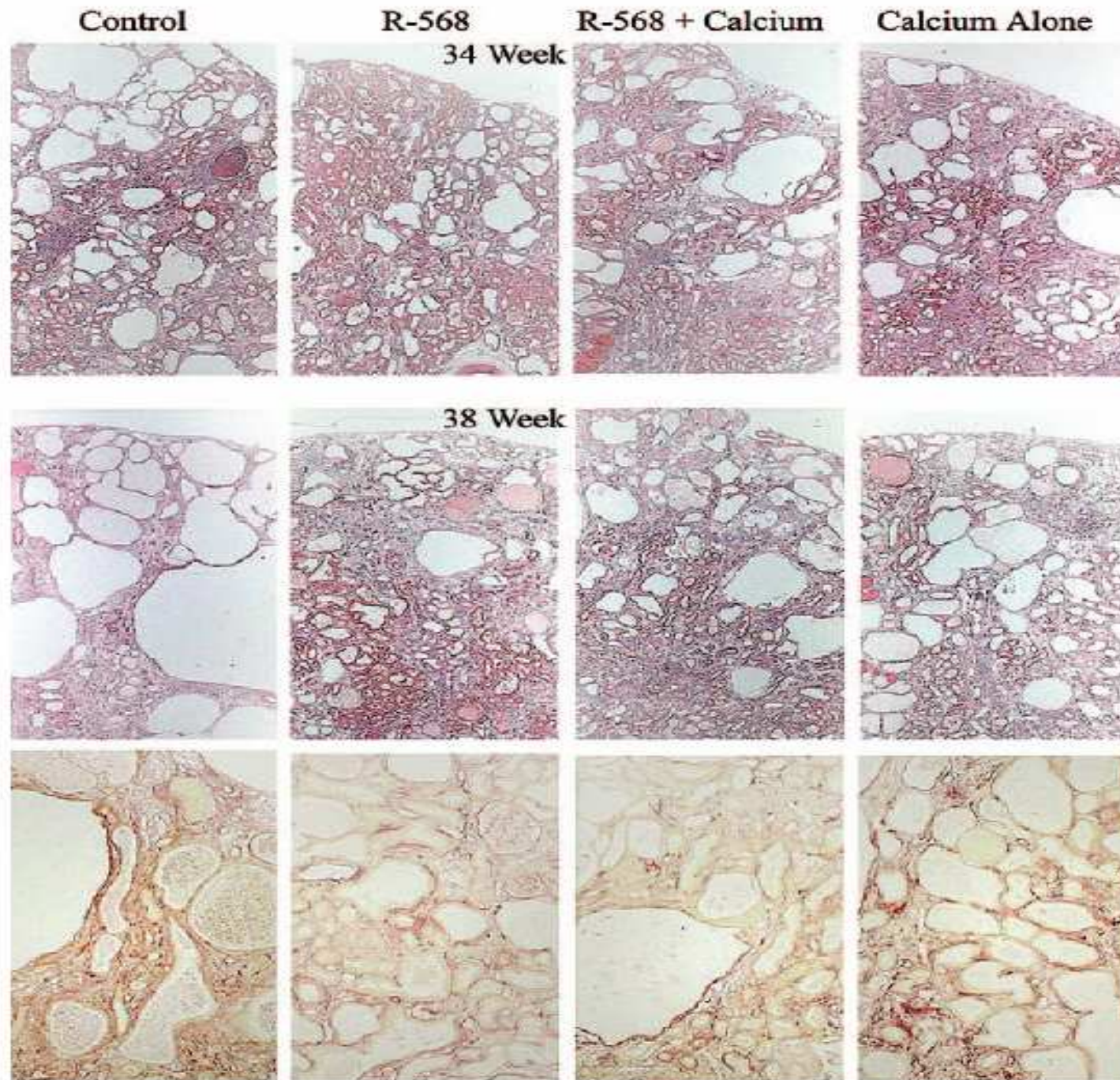


Table 1. Effect of R-568 on the late stage of Rat ADPKD

Age at Termination	34 wk				38 wk			
	n = 8	n = 7	n = 8	n = 8	n = 7	n = 7	n = 8	n = 7
Group	PKD-Ctl	R-568	R-568 Plus Ca	Ca Alone	PKD-Ctl	R-568	R-568 Plus Ca	Ca Alone
Body weight <sup>a</sup> (g)	559 ± 23	531 ± 16 <sup>b</sup>	504 ± 31 <sup>b</sup>	516 ± 28 <sup>b</sup>	513 ± 25	528 ± 23 <sup>c</sup>	490 ± 31	468 ± 45
Kidney weight <sup>a</sup> (g)	7.6 ± 1.1	7.8 ± 2.0	7.0 ± 0.5	8.2 ± 1.5	13.5 ± 1.3	9.2 ± 1.3 <sup>b</sup>	8.4 ± 1.0 <sup>b,c</sup>	10.5 ± 1.0 <sup>b</sup>
KW <sup>e</sup> (%BW)	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.18	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.3	2.6 ± 0.3	1.7 ± 0.3 <sup>b,c</sup>	1.7 ± 0.2 <sup>b,c</sup>	2.3 ± 0.3 <sup>b</sup>
Cyst vol <sup>e</sup> (cc)	3.6 ± 1.0	3.4 ± 0.75	2.9 ± 0.5	3.4 ± 1.1	6.2 ± 1.2	3.1 ± 0.5 <sup>b</sup>	3.4 ± 0.8 <sup>b</sup>	4.0 ± 0.9 <sup>b</sup>
Cyst vol <sup>e</sup> (%BW)	0.64 ± 0.17	0.64 ± 0.16	0.58 ± 0.14	0.66 ± 0.22	1.2 ± 0.2	0.58 ± 0.12 <sup>b,c</sup>	0.71 ± 0.15 <sup>b</sup>	0.85 ± 0.15 <sup>b</sup>
Fibrosis score <sup>e</sup>					3.1 ± 0.29	2.6 ± 0.20 <sup>b</sup>	2.7 ± 0.20 <sup>b</sup>	2.8 ± 0.17
BUN <sup>e</sup> (mg/dl)	60 ± 8	67 ± 12	62 ± 13	64 ± 9	102 ± 19	66 ± 11 <sup>b</sup>	71 ± 9 <sup>b</sup>	68 ± 25 <sup>b</sup>
Δ BUN <sup>e</sup> (mg/dl)	20.7 ± 10.3	22.0 ± 12.5	21.1 ± 12.3	22.4 ± 5.3	53.7 ± 19.9	24.0 ± 6.6 <sup>b</sup>	23.5 ± 7.9 <sup>b</sup>	30.7 ± 9.2 <sup>b</sup>
PTH <sup>a</sup> (pg/ml)	314 ± 300	66 ± 14 <sup>b</sup>	47 ± 8 <sup>b,d</sup>	64 ± 30 <sup>b</sup>	953 ± 855	92 ± 76 <sup>b</sup>	52 ± 6 <sup>b</sup>	36 ± 30 <sup>b</sup>

Mean ± standard deviation (SD), KW, kidney weight, BW, body weight, BUN, blood urea nitrogen, ΔBUN, change in BUN from 20 wk to end point (34 or 38 wk), PTH, parathyroid hormone.





# Discussion

- Calcimimétiques: réduction du volume rénal et kystique à 38 sem
  - Action tardive (pas de différence à 34 sem)
  - Pas de différence entre R568/R568 + Ca<sup>2+</sup>
  - Réduction de la fibrose



# Discussion



- Mécanismes d'action
  - Diminution PTH → diminution de l'AMPc → ralentissement développement kystique
  - ↑  $Ca^{2+}$  ic
  - Activité modulatrice des aquaporines type 2 (vasopressin V2 rp)



# Conclusion

- Calcimimétiques ralentissent le développement kystique, la fibrose parenchymateuse et la progression de l'IRC dans le modèle animal PKAD/IRC
- Transposition à l'homme par un essai de phase II
- Effet PKAD sans IRC?