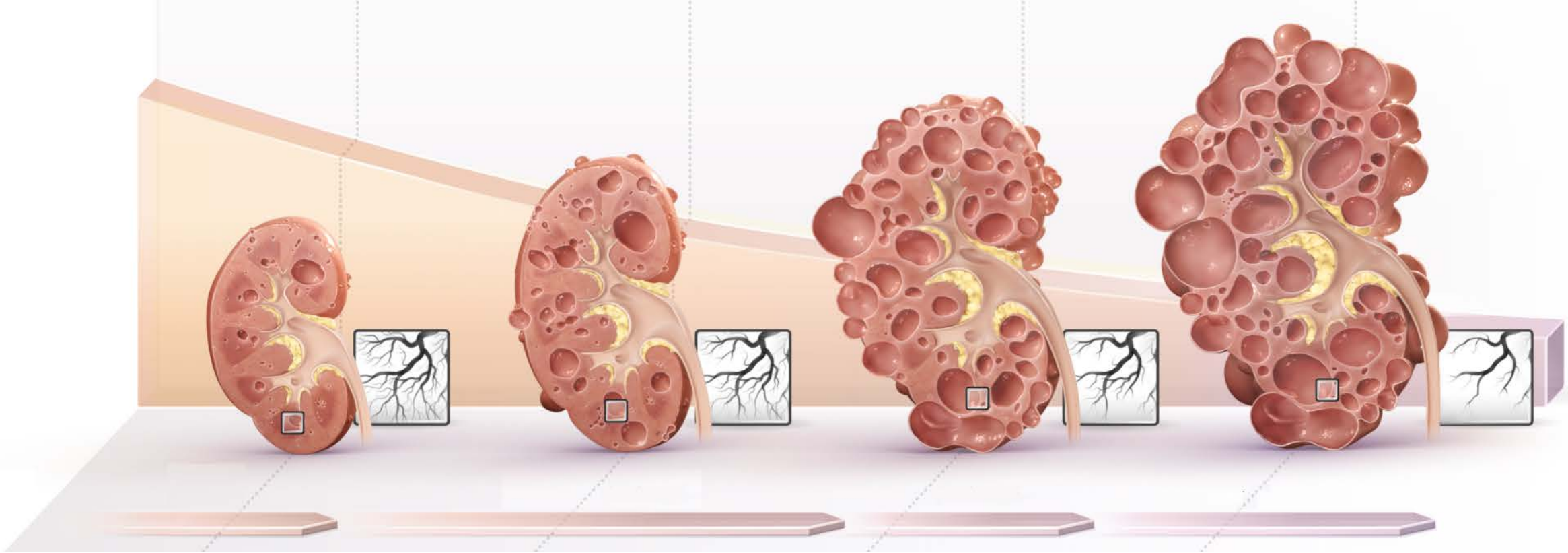


Revue clinique de la prise en charge de la MPRAD au Canada

Placer la barre plus haut : mettre en pratique les plus récentes lignes directrices des KDIGO 2025 en MPRAD

Ahsan Alam MD

Division de néphrologie, CUSM

Divulgations Professionnelles

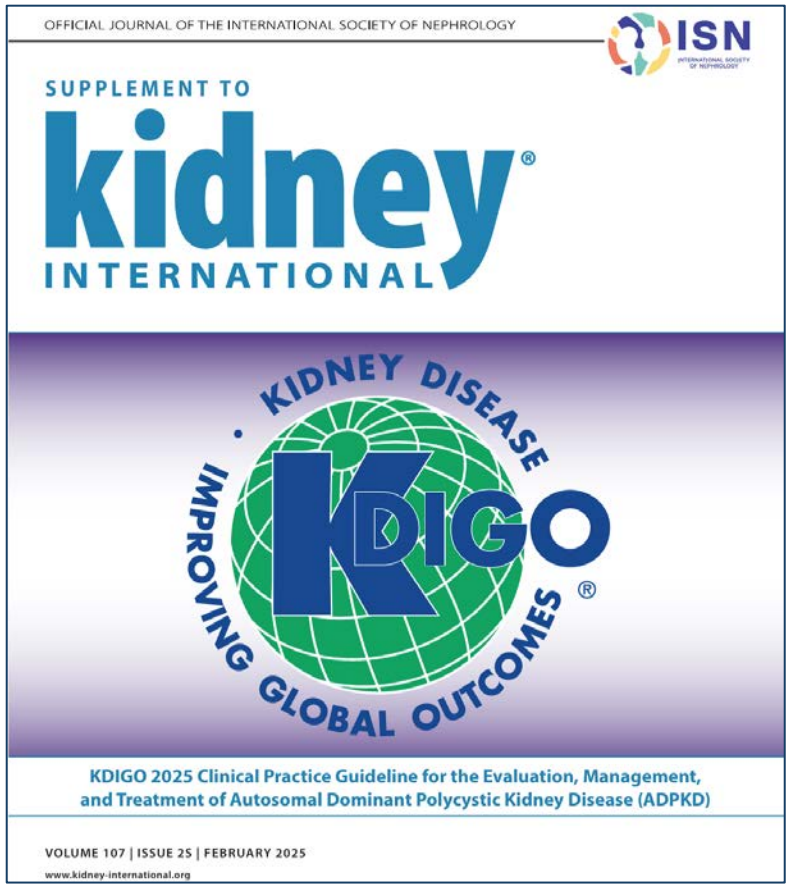
- Honoraires de Consultations / Conférencier
  - **Otsuka, Lupin, Bayer, Astellas, Collège Royal**
- Subventions/Soutien à la recherche
  - **Otsuka, Knight**
- Essais cliniques
  - **Otsuka, Vertex**



Objectifs

- Passer en revue les points saillants des lignes directrices KDIGO 2025 sur la MPRAD
- Revoir les stratégies de traitement dans la prise en charge des manifestations rénales et extrarénales chez les patients atteints de MPRAD
- Élaborer une approche globale pour les patients atteints de MPRAD

Un bref aperçu des KDIGO 2025 sur la MPRAD
En ~5 cas cliniques



- 240 pages
- 23 recommandations uniques et classées
- 205 points de pratique

À noter: afin de faciliter la discussion en français lors de cette rencontre, les recommendations et les points de pratique provenant des KDIGO ont été traduits librement (*Deep L)*

KDIGO. KDIGO 2025 clinical practice guideline for the evaluation, management, and treatment of ADPKD. Kidney Int. 2025. 107 (Suppl 2S), S1–S239.

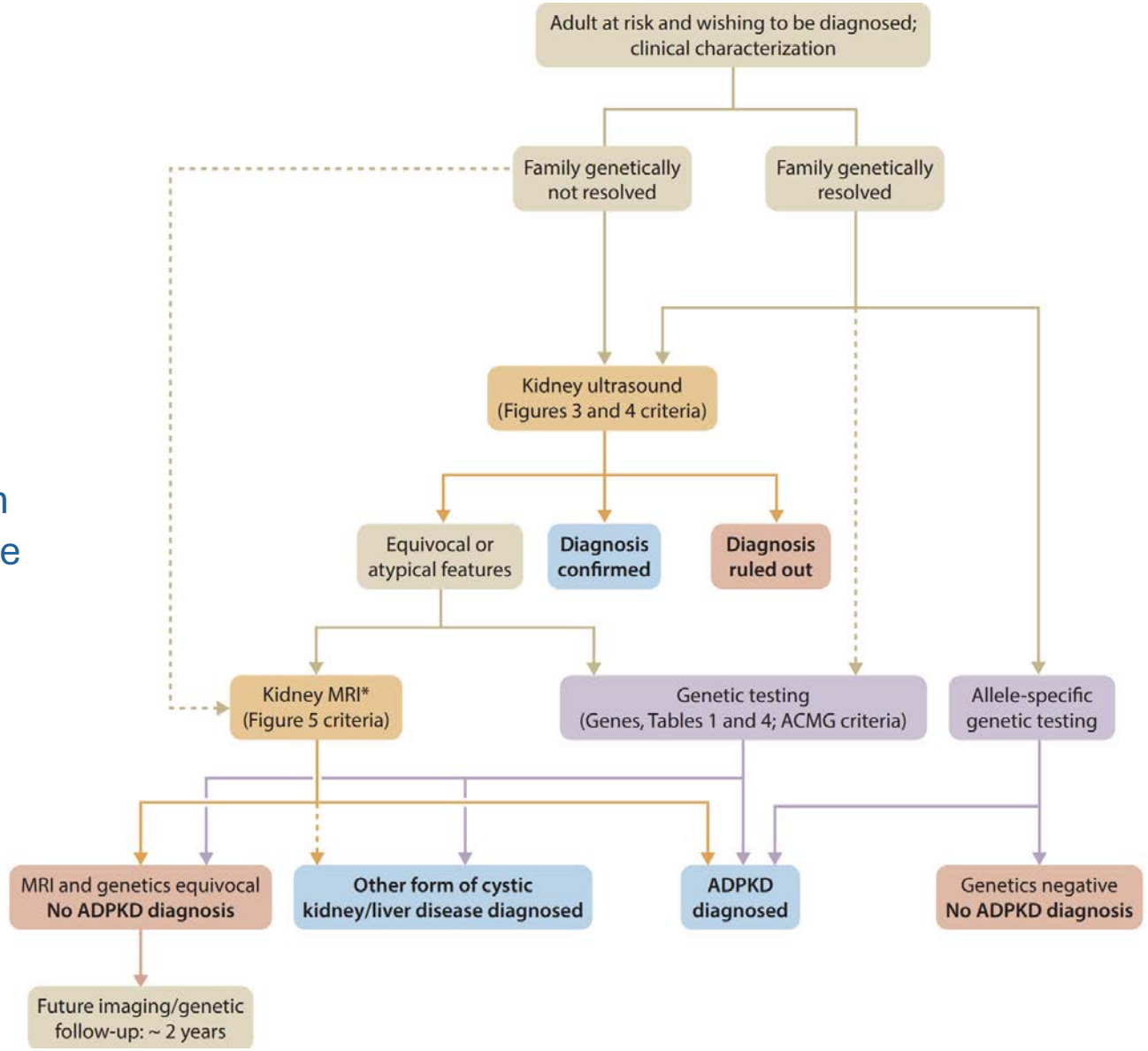
Cas-1

- Femme de 21 ans référée pour des kystes rénaux bilatéraux à l'échographie
- Histoire Clinique
  - Hypertension artérielle sous fosinopril 10 mg par jour
  - Ménorragie, traitée $FeSO_4$
  - Migraines – Angiographie par résonance magnétique normale
- Histoire Familiale
  - La mère (42), le père (43) et la sœur (16) n'ont pas de kystes rénaux/IRC
  - La grand-tante paternelle est décédée à 72 ans avec des kystes rénaux
- Examen
  - Poids 83 Kg, Taille 1.67m (IMC 30)
  - TA (BP Tru) 124/84
- DFGe >120 (creatinine sérique 63)

* Traduction libre avec Deep L

Point de Pratique 1.3.8:
Les tests génétiques peuvent diagnostiquer la MPRAD chez les personnes avec ou sans antécédents familiaux connus et fournir des informations pronostiques.

Cependant, les tests génétiques ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic initial de MPRAD chez une personne présentant une présentation typique.



Critères échographiques pour le diagnostic

Ultrasound criteria by age group to diagnose ADPKD when there is a positive family history							
Age (years)	Number of cysts	PKD1		PKD2		Unknown gene type	
		Predictive value of a negative test (%)	Sn (%)	Predictive value of a negative test (%)	Sn (%)	Predictive value of a negative test (%)	Sn (%)
15–29	≥3 total	100	94	100	70	100	82
30–39	≥3 total	100	97	100	95	100	96
40–59	≥2 in each kidney	100	93	100	89	100	90
60+	≥4 in each kidney	100	100	100	100	ND	ND

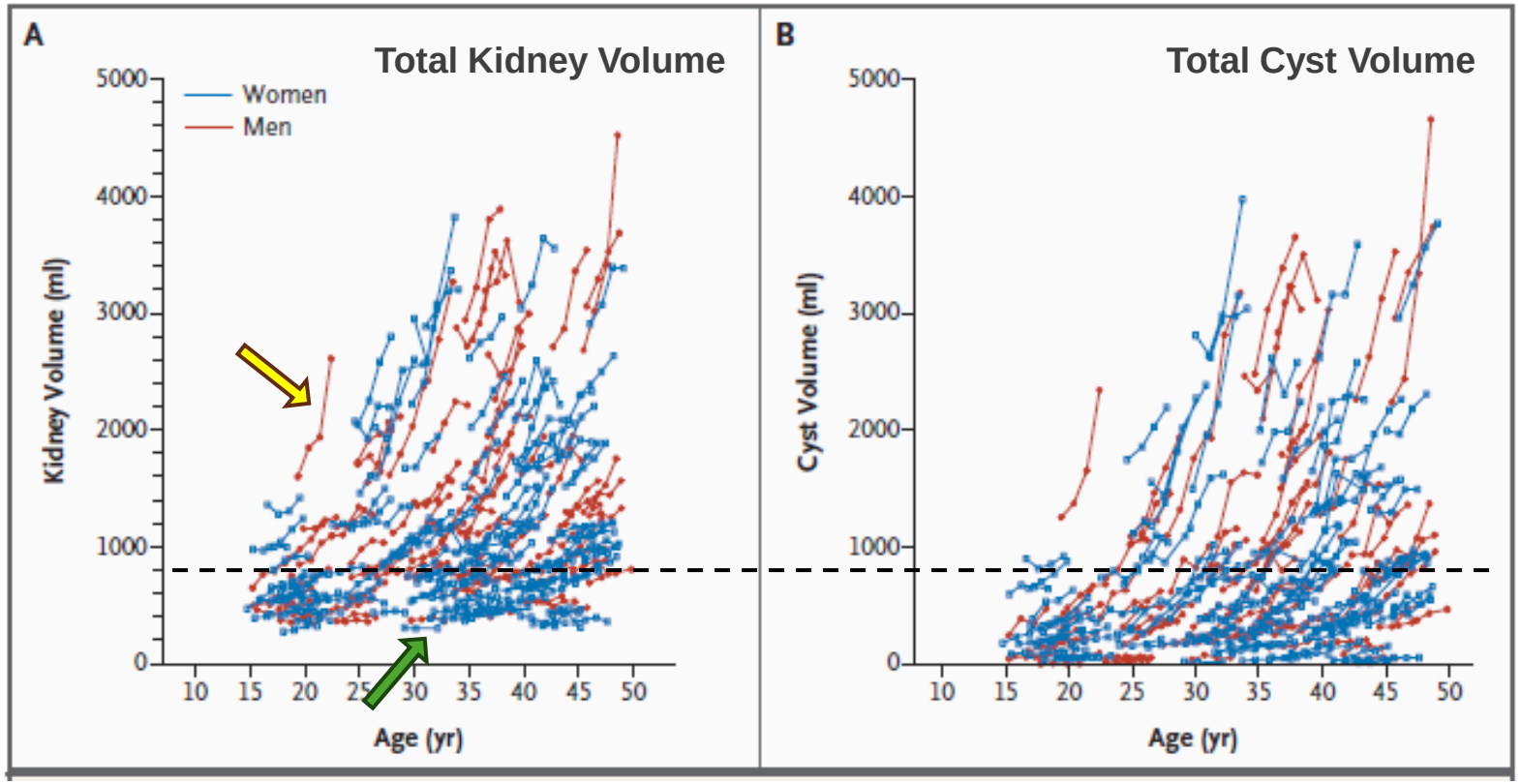
Critères échographiques pour exclure le diagnostic

Ultrasound criteria by age group to exclude ADPKD when there is a positive family history							
Age (years)	Test criterion (number of cysts)	PKD1		PKD2		Unknown gene type	
		Predictive value of a negative test (%)	Sp (%)	Predictive value of a negative test (%)	Sp (%)	Predictive value of a negative test (%)	Sp (%)
15–29	≥1 total	99	98	84	97	91	97
30–39	≥1 total	100	96	97	94	98	95
40–59	≥2 total	100	98	100	98	100	98

Pour les personnes âgées de 16 à 40 ans ayant des antécédents familiaux positifs d'ADPKD, le nombre de kystes observés à l'IRM a été décrit pour diagnostiquer ou exclure l'ADPKD.

>10 cysts total	Sufficient for diagnosis (PPV and sensitivity = 100)
<5 cysts total	Sufficient for exclusion (NPV and specificity = 100)

L'augmentation du volume des reins est due à l'augmentation du volume des kystes

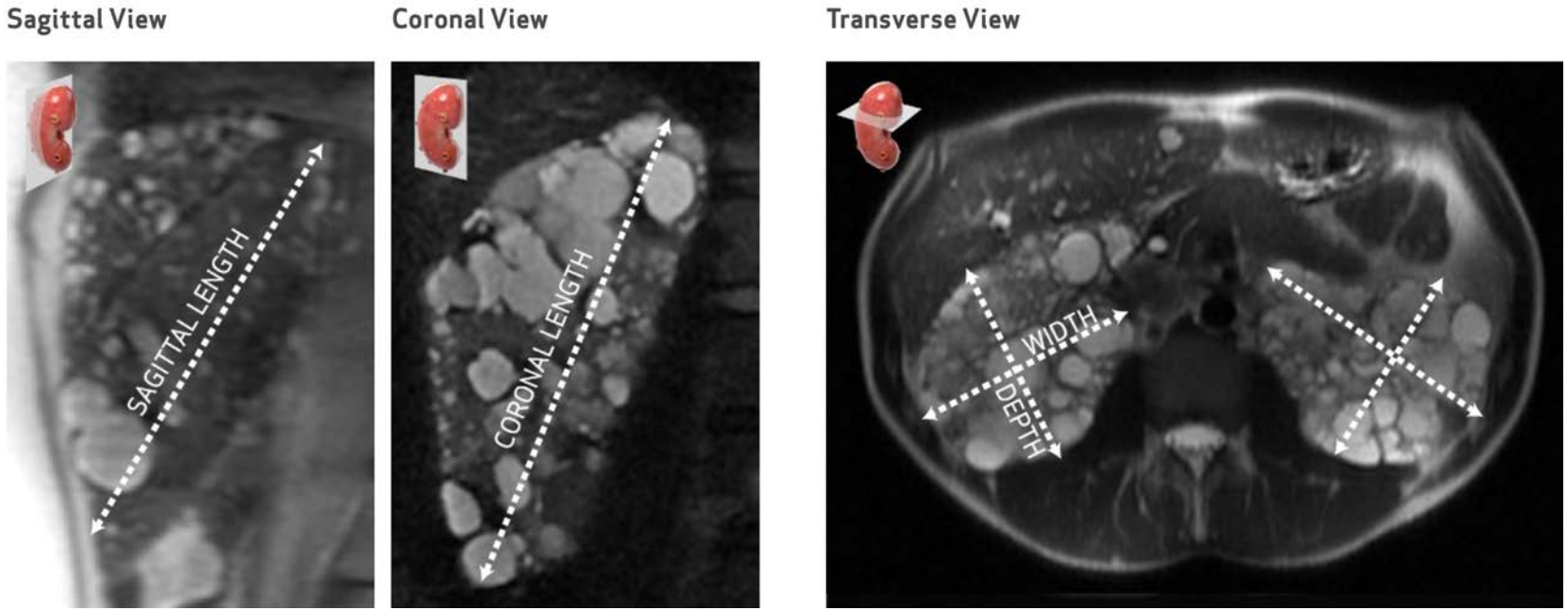


La croissance des reins est très variable et chaque individu a sa propre courbe de croissance

Grantham, *NEJM* CRISP 2006; Chapman *Kidney Int* 64; 1035–1045, 2003

Volume Rénal Total Estimé

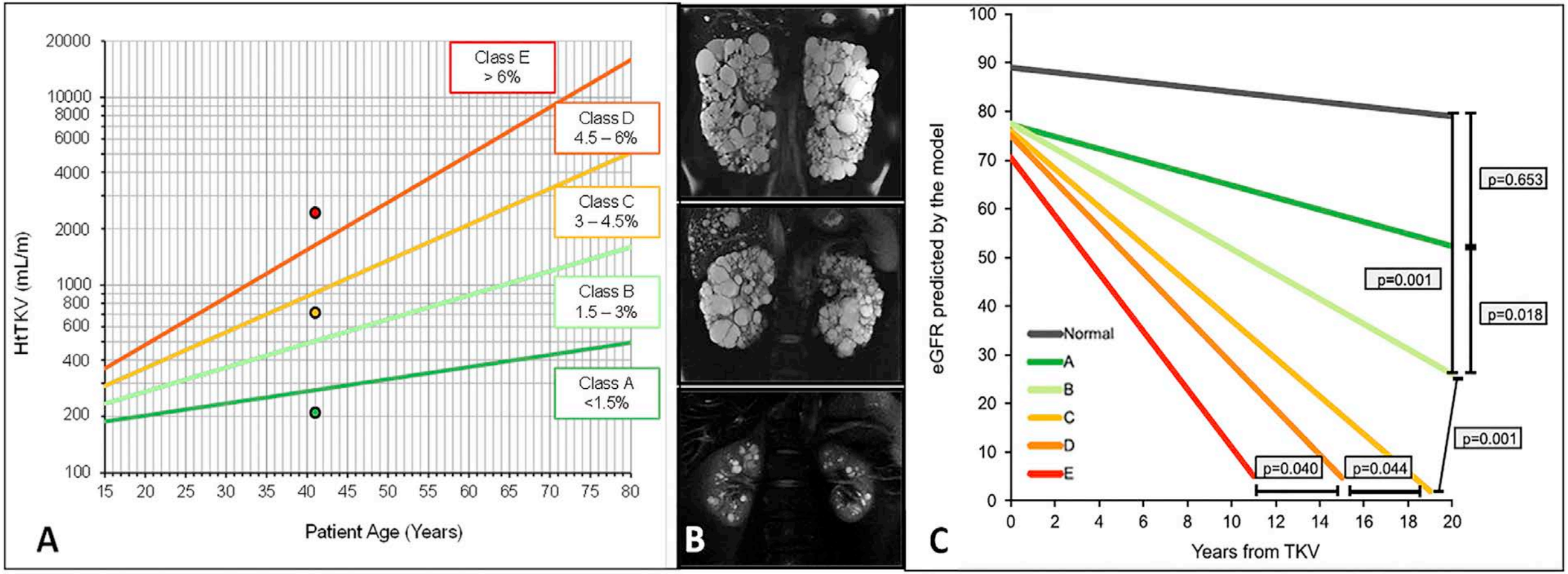
- Calculé par l'équation de l'ellipsoïde
  - $\frac{\pi}{6} \times (Longueur \times Largeur \times Profondeur)$
- Reproductibilité inférieure comparativement à la segmentation



Irazabal MV, et al. J Am Soc Nephrol 2015; 26(1):160-72.

https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754

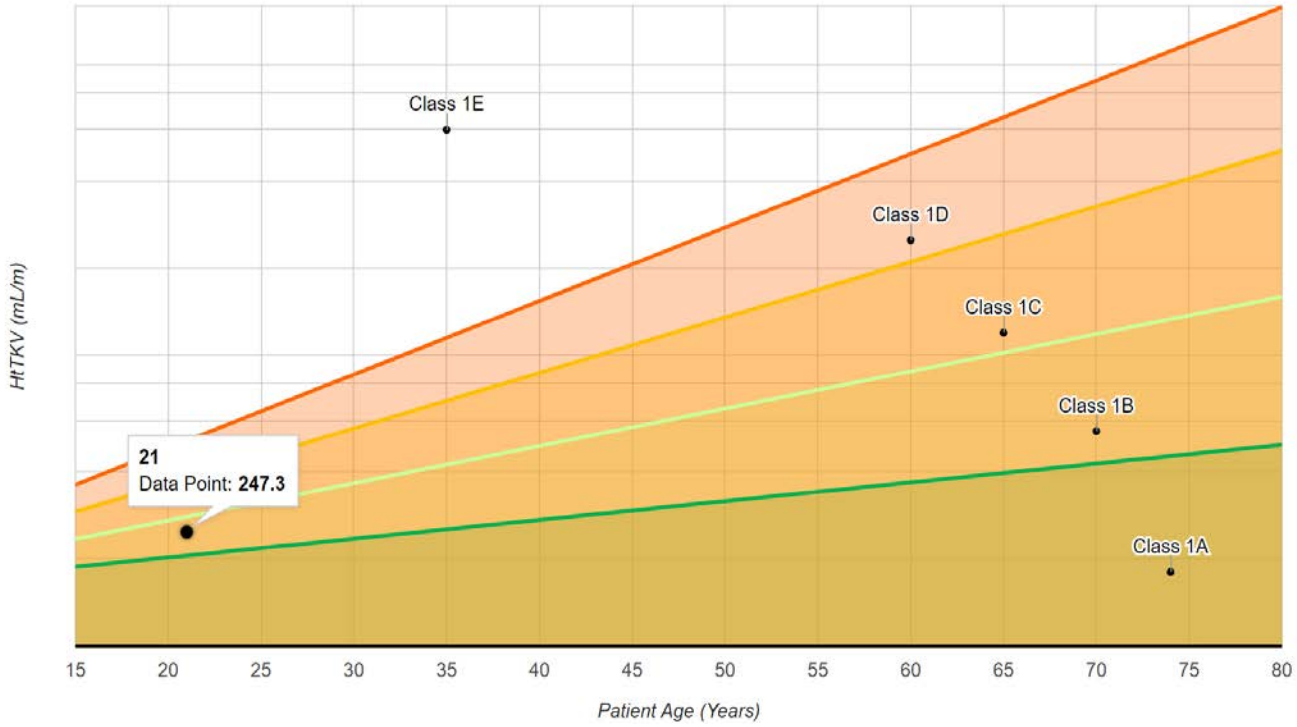
Une classification par imagerie permet de prédire l'évolution du DFGe



American Journal of Kidney Diseases 2016 67, 792-810DOI: (10.1053/j.ajkd.2015.07.037)
Copyright © 2016 National Kidney Foundation, Inc. Terms and Conditions

Volume Rénal Total ajusté en function de la taille (VRTt) et Classification Mayo basée sur l'imagerie





Situations dans lesquelles les tests génétiques peuvent clarifier le diagnostic et aider à déterminer un pronostic

Table 4 | Situations in which genetic testing can clarify the diagnosis and aid in determining a prognosis

Situation	Genetic findings
Limited number of cysts	Positive result can show a genetic origin (minor gene or hypomorphic allele).
Variable disease severity in a family	Mosaicism or biallelic/digenic disease can explain some extreme variability.
Atypical findings with imaging, such as asymmetric or unilateral disease	Positive result can show a genetic origin (including mosaicism or minor gene involvement).
Discordance between structural (MIC) and functional (GFR) ADPKD severity[a]	Genetic testing may reveal an atypical form of the disease or additional genetic or contributory factors, but nongenetic factors may also be important.
Negative family history	Positive result can show a genetic origin (*de novo* mutation can be proven).
Very-early-onset (VEO) ADPKD	Biallelic disease may be found (Chapter 9).
Related living transplant donor (aged <30 yr, especially if a few cysts detected)	Genetic testing can exclude the familial variant, if known, and test for other genetic causes.
Family planning and preimplantation genetic diagnosis (PGD)	Obtaining a genetic diagnosis can aid in family planning and enable PGD (Chapter 8).
All people	Genetic testing can confirm the diagnosis, identify the responsible gene and variant, and provide prognostic information.

Histoire familiale négative





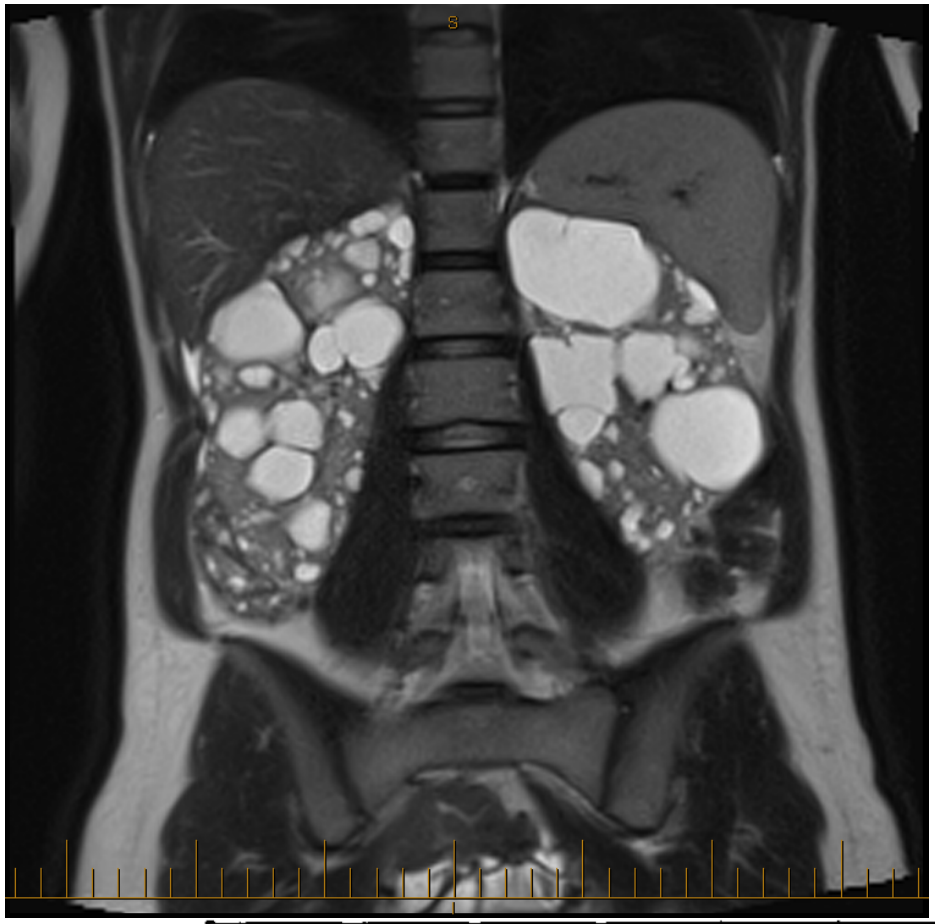
Cas-1b

- Femme de 34 ans référée après une douleur/rupture d'un kyste rénal
- Histoire Clinique & Rx: NA
- Historique familial
  - Le père (64) et la mère (63) ont été examinés et aucun kyste à l'échographie
  - 4 enfants (<1-12) en santé
- TA 101/62
- DFGe 115 (Creatinine 53)
- Échographie abdominale
  - Rein Droit : 14.8cm kystes multiples
  - Rein Gauche:16.9cm, kystes multiples
  - Foie: Normal

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	INHERITANCE	CLASSIFICATION
PKD1 NM_001009944.2	c.9829C>T p.Arg3277Cys	Homozygous	AD	Pathogenic
ABCC8 NM_000352.4	c.4431C>T p.Gly1477Gly	Heterozygous	AD,AR	Unknown Significance

Point de Pratique 1.1.1: Chez les personnes atteintes d'une maladie rénale polykystique autosomique dominante (MPRAD) ou d'une maladie polykystique hépatique autosomique dominante avec une cause génétique connue, une nomenclature commune devrait inclure le nom de la maladie suivi du nom du gène.

⇨ **ADPKD-PKD1**

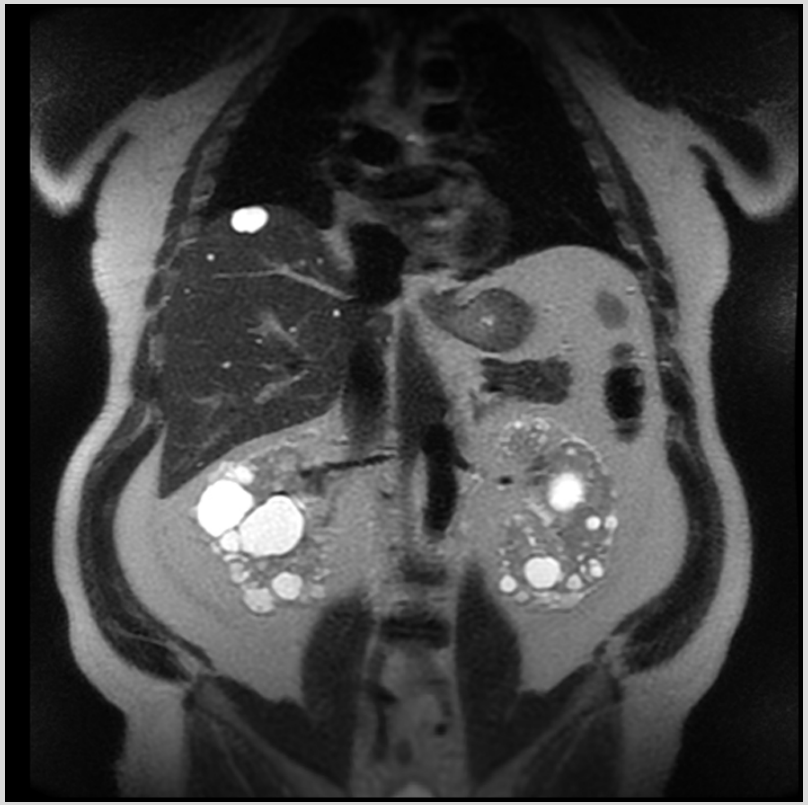


Maladie rénale polykystique avec un volume rénal droit d'environ 590 mL et volume rénal gauche de 485 mL.

Gene, Transcript	Mode of Inheritance, Gene OMIM	DNA Variations, Predicted Effects, Zygosity	dbSNP ID Number	Highest Allele Frequency in a gnomAD Population	In Silico Missense Predictions	Interpretation
PKD2, NM_000297.3	AD, 613095	Deletion of exons 1 to 15, p.?, Heterozygous	Undocumented	Not Present	Not Applicable	PATHOGENIC

Cas-1c

- Homme de 59 ans
- Histoire Clinique & Rx:
  - MPRAD, maladie polykystique du foie
  - HTN - irbesartan
  - Diabète - saxagliptine
  - DLP - rosuvastatin
- Historique familial
  - Père MPRAD, greffe (les années 60)
- Créatinine 162 (DFGe 39), RAC 87,5
  - Baisse du DFGe de 15 ml/min sur 2 ans



SUMMARY OF RESULTS

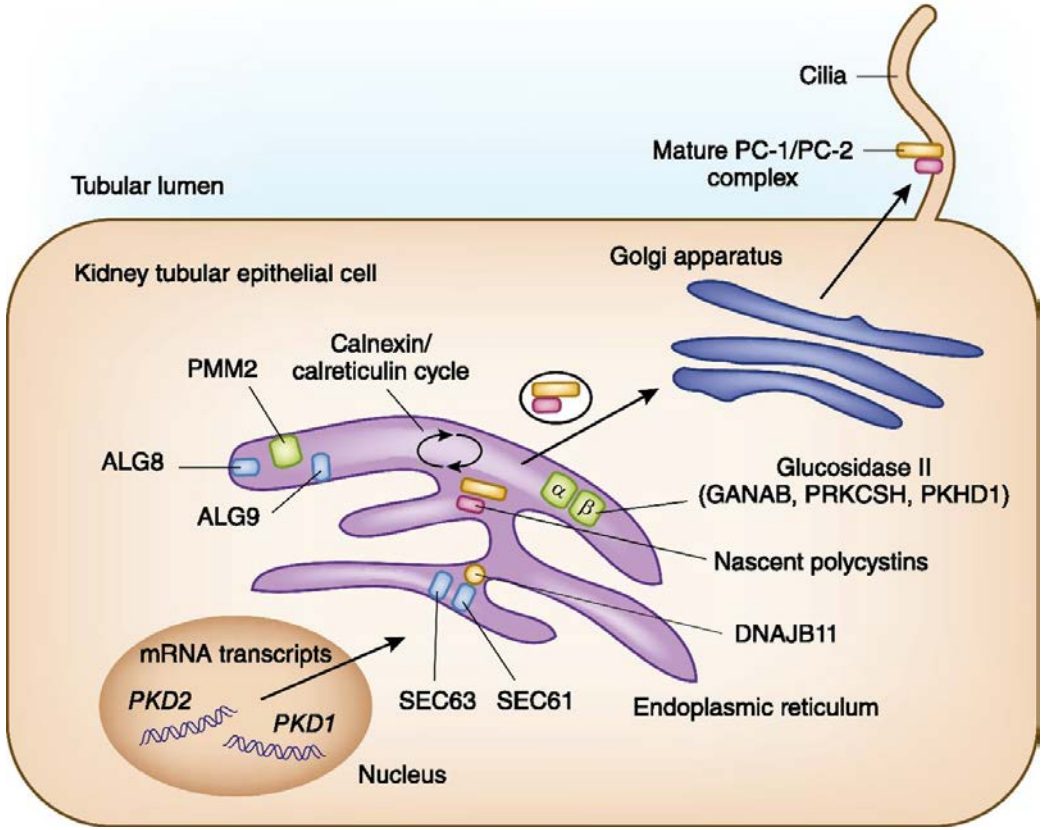
PRIMARY FINDINGS

The patient is heterozygous for *DNAJB11* c.720_721del, p.(Phe241Profs*11), which is likely pathogenic.

ADDITIONAL FINDINGS

The patient is heterozygous for *COL4A3* c.1504+1G>A, which is pathogenic.

- Fonctionne comme chaperon dans le réticulum endoplasmique pour contrôler le transport et la dégradation des protéines, y compris pour PC-1 et PC-2
- polykystose atypique avec petits kystes rénaux, reins de taille normale ou réduite et insuffisance rénale tardive associée à l'IFTA



Lanktree et al. CJASN May 2021, 16 (5) 790-799

Diagnostic différentiel des reins polykystiques

	Associated disease	Renal phenotype	Extra-renal phenotype
Classical ADPKD*			
PKD1[3,20]	ADPKD-*PKD1* with truncating mutation	Innumerable bilateral kidney cysts causing progressive kidney enlargement and reduction in eGFR; median age at ESKD about 55 years	Polycystic liver disease, mild to severe
PKD1[3,20]	ADPKD-*PKD1* with non-truncating mutation	Innumerable bilateral kidney cysts causing progressive kidney enlargement and reduction in eGFR; median age at ESKD about 67 years	Polycystic liver disease, mild to severe
PKD2[3,20]	ADPKD-*PKD2*	Innumerable bilateral kidney cysts causing progressive kidney enlargement and reduction in eGFR; median age at ESKD about 79 years	Polycystic liver disease, mild to severe
ADPKD-like phenotype			
GANAB[14,15]	ADPKD-*GANAB*	Bilateral renal cysts, preserved kidney function	Polycystic liver disease, mild to severe
DNAJB11[18]	ADPKD-*DNAJB11*	Normal or small-sized kidneys with multiple small renal cysts; possible evolution to ESKD after 60 years	Polycystic liver disease, absent to moderate
ADTKD-associated genes			
HNF1B[21]	ADTKD-*HNF1B*	Bilateral renal cysts in about 45% of affected individuals, occasionally mimics ADPKD imaging presentation; evolution to ESKD is highly variable, from childhood-onset ESKD to preserved kidney function throughout life	Diabetes, gout, hyperuricaemia, hypomagnesaemia, elevated liver enzymes, bicornate uterus, solitary kidney
MUC1[22]	ADTKD-*MUC1*	Normal or small-sized kidneys, few small renal cysts in half of patients; evolution to ESKD highly variable, age 20–70 years	Gout
SEC61A1[16]	ADTKD-*SEC61A1*	Normal or small-sized kidneys, bilateral small renal cysts in about 50% of individuals	Congenital anaemia, intrauterine growth retardation, neutropenia
UMOD[23]	ADTKD-*UMOD*	Normal or small-sized kidneys, few small renal cysts in a third of patients, unilateral or bilateral; evolution to ESKD highly variable, age 20–70 years	Gout

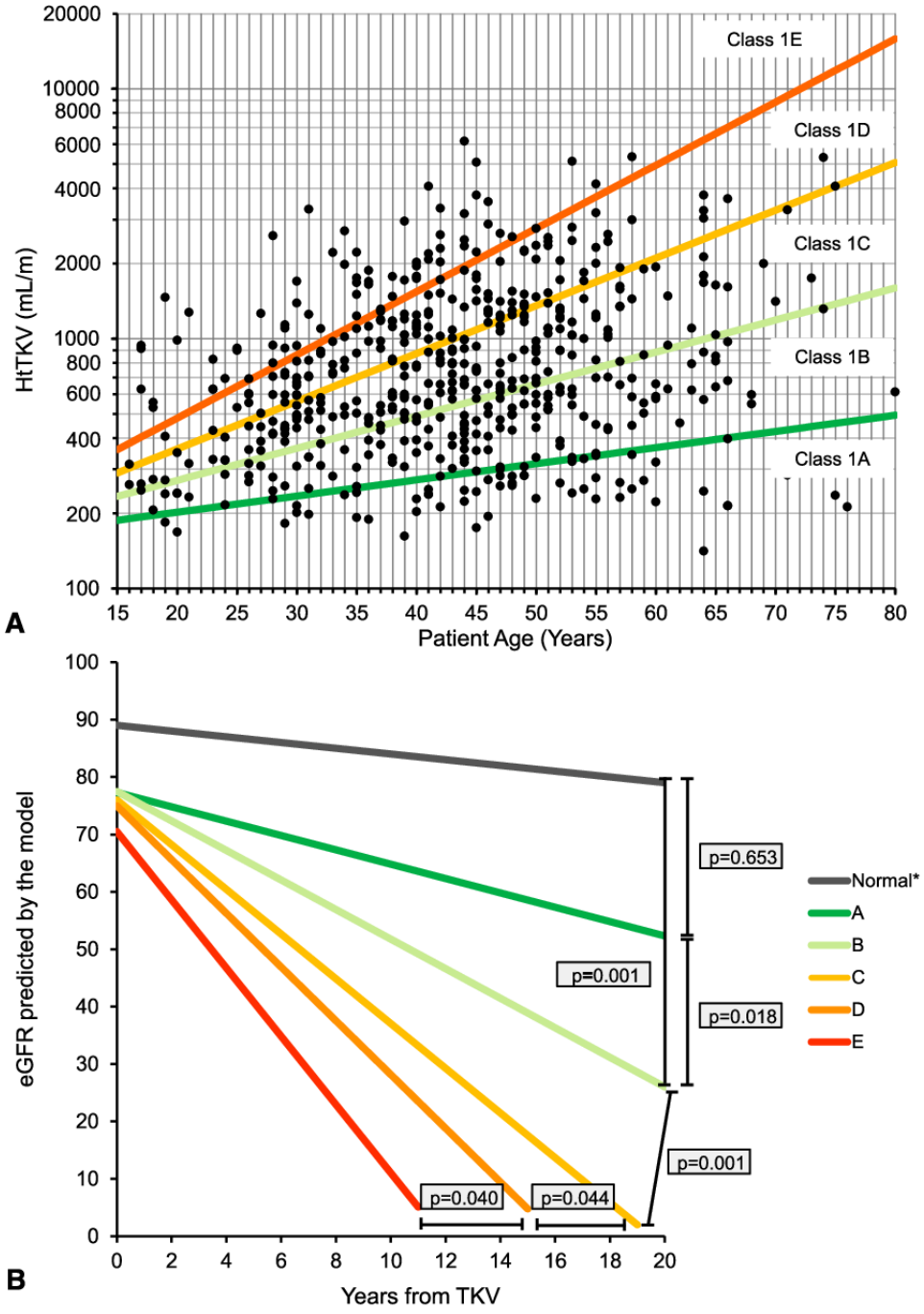
Cornec-Le Gall, Alam, Perrone. Lancet 2019; 393: 919–35

Cas-2

- Femme de 40 ans
- Diagnostic de MPRAD il y a 20 ans
  - HTN x >5 ans
  - Foie polykystique
- Médicaments
  - irbesartan 150 mg BID
  - amlodipine 7.5 mg ID
  - citalopram 20 mg ID
- Histoire familiale
  - Mère atteinte de MPRAD dcd (68), a été en HD ~ 50 ans
  - Enfant (5 ans) a des kystes vus à l'échographie
- Examen
  - Poids de 95 Kg, Grandeur 1.7m (IMC 32.8)
  - TA 126/84 mmHg
  - Rein gauche palpable
- DFGe 100 (SCr 68)

Pronostic

Recommandation 1.4.2.1 : Nous recommandons d'utiliser la classification "Mayo Imaging Classification (MIC)" pour prédire le déclin futur de la fonction rénale et le moment de l'insuffisance rénale (1B).



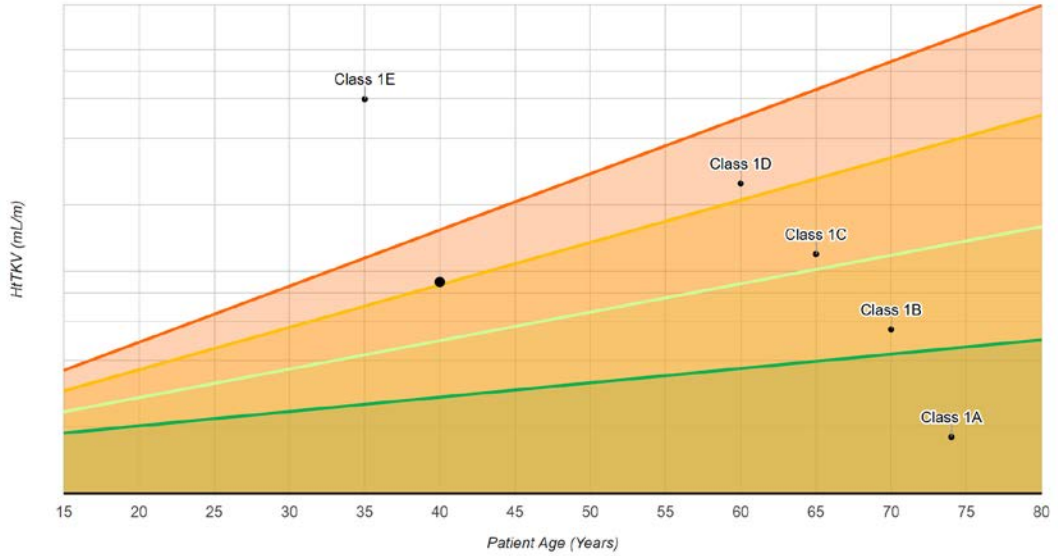
Point de pratique 1.4.2.1 : Le volume rénal total ajusté en fonction de la taille (VRTt) à des fins pronostiques est mesuré avec la plus grande précision par IRM ou tomodensitométrie, calculé à l'aide d'un outil automatisé ou semi-automatisé, mais l'équation ellipsoïdale est également une option pour estimer le VRT.

Point de pratique 1.4.2.2 : Le VRTt permet de prédire le déclin futur de la fonction rénale.

Point de pratique 1.4.2.3 : Le VRT et la longueur rénale déterminés par échographie ont également une valeur pronostique, mais ils sont moins précis que les mesures obtenues par IRM ou tomodensitométrie.

VRTt par IRM: 1522.9 mL

Classification Mayo 1D



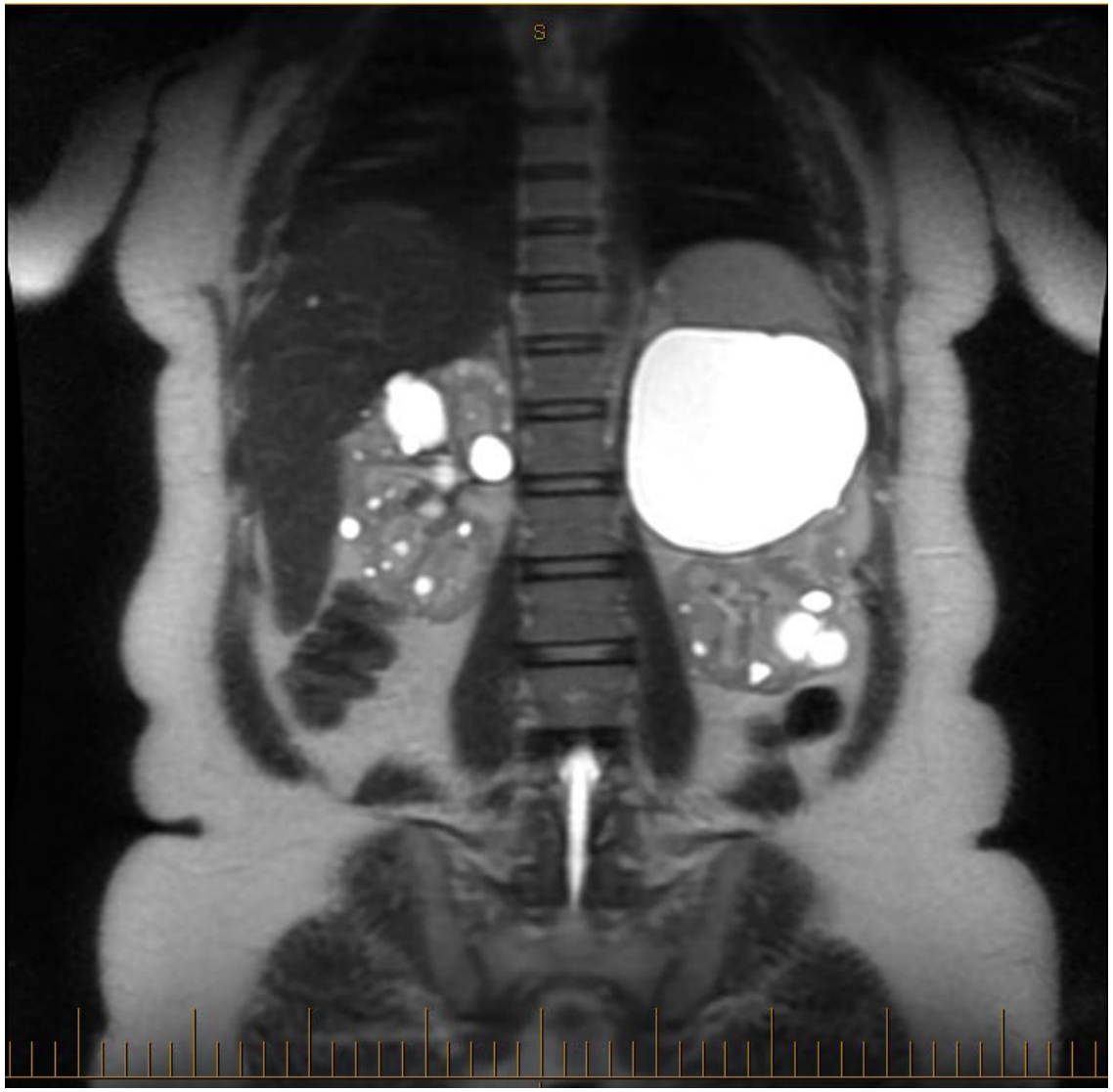
Mais attendez…

Volume Rein Droit 322 mL

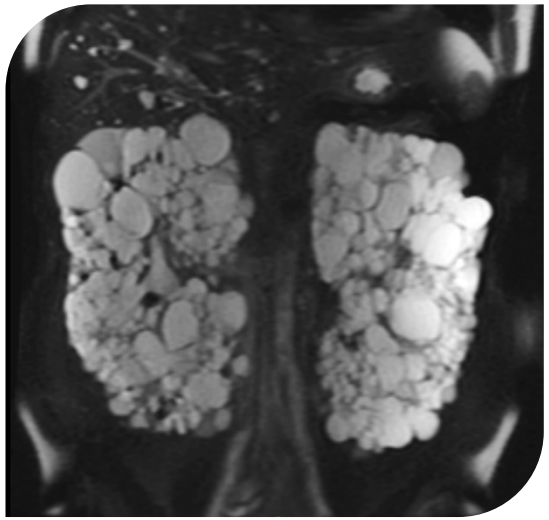
- Longueur sagittale : 124 mm
- Longueur coronale : 122 mm
- Largeur : 61 mm
- Profondeur : 82 mm

Volume Rein Gauche 1200 mL

- Longueur sagittale : 194 mm
- Longueur coronale : 175 mm
- Largeur : 110 mm
- Profondeur : 113 mm



Classification Mayo selon les caractéristiques observées sur les images acquises

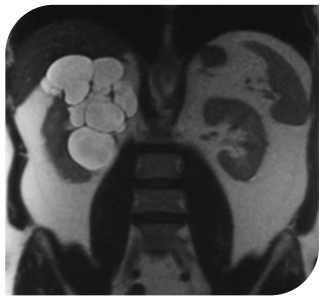


Typique : répartition diffuse bilatérale
(classe 1)

Exemples de présentations atypiques (classe 2)



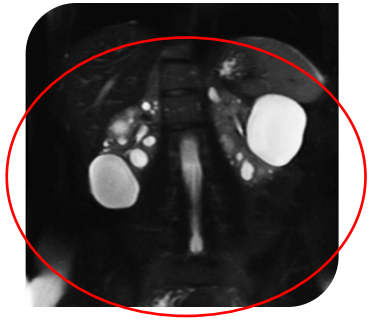
Unilatérale



Segmentaire



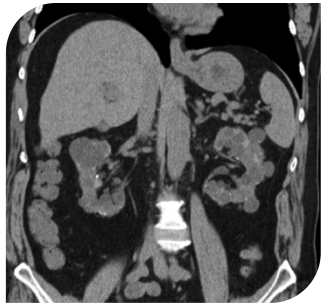
Asymétrique



Déséquilibrée



Bilatérale avec atrophie unilatérale



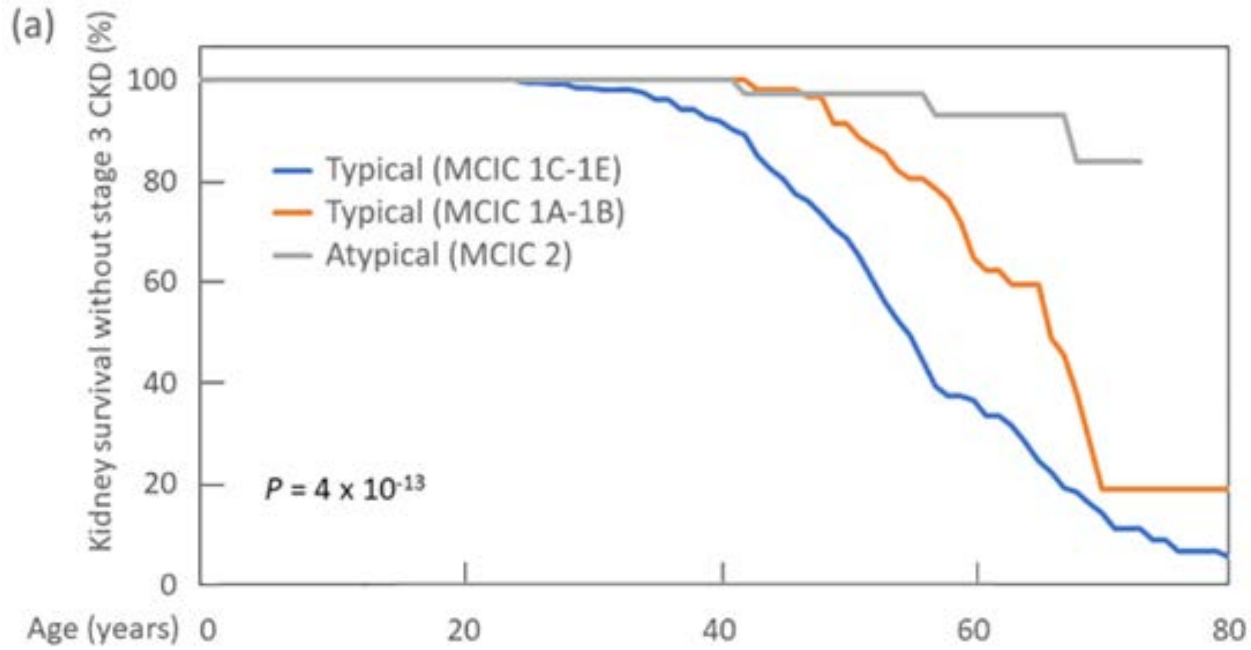
Bilatérale avec atrophie bilatérale

La classification du risque en fonction du VRT s'applique aux cas de MPRAD typique (classe 1) seulement

MPRAD : maladie polykystique rénale autosomale dominante.

Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, *et al. J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):160-172.

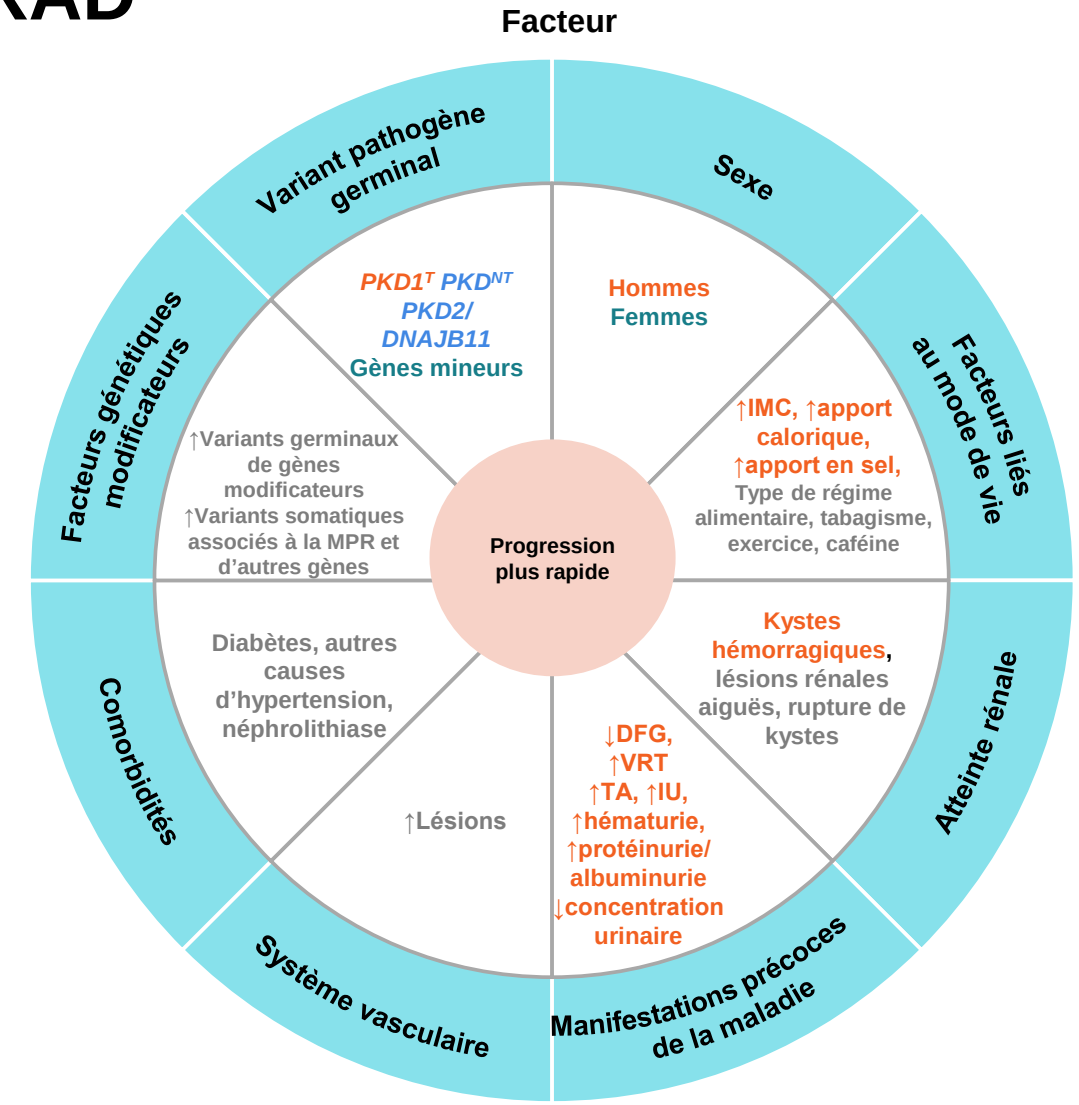
Point de pratique 1.4.2.4 : Lorsque vous utilisez le MIC à des fins pronostiques, excluez les personnes présentant des profils d'imagerie atypiques (sous-classes 2A et 2B), car le VRTt ne permet pas de prédire l'évolution rénale chez ces personnes.



Number of patients at risk:

MCIC 1C-1E	276	169	39	6
MCIC 1A-1B	177	113	31	0
MCIC 2	45	39	17	0

Facteurs associés au taux de progression de la maladie dans la MPRAD



Associés à une maladie plus sévère
Associés à une maladie moins sévère
Effet intermédiaire
Effet proposé mais non démontré

DFG : débit de filtration glomérulaire; IMC : indice de masse corporelle; IU : infection urinaire; MPR : maladie polykystique rénale; MPRAD : maladie polykystique rénale autosomique dominante; NT : variants pathogènes non tronqués; T : variants pathogènes tronqués; TA : tension artérielle; VRT : volume rénal total.

D'après KDIGO. KDIGO 2025 clinical practice guideline for the evaluation, management, and treatment of ADPKD. *Kidney Int*. 2025. 107 (Suppl 2S), S1–S239.

Cas- 3

- Femme de 46 ans souffrant de douleurs et d'inconfort abdominal
- MPRAD
  - Maladie polykystique du foie
  - HTN
  - DLP
- Medicaments:
  - Irbesartan-HCTZ 150-12.5 mg
  - Atorvastatin 20 mg
- Aucun antécédent familial chez les parents, les deux frères et sœurs ou les trois enfants.
- Examen
  - Distension abdominale marquée
  - TA 125/85
- DFGe 45 (SCr 124)

Kystes rénaux et hépatiques multiples



- Foie 31 cm
- Rein droit 20.2 cm
- Rein gauche 20.4 cm

- Classification Mayo 1E

Thérapies visant à retarder la progression de la maladie rénale

Recommandation 4.1.1.1 : Nous recommandons d'instaurer un traitement par tolvaptan chez les adultes atteints de MPRAD dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est ≥ 25 ml/min par 1,73 m2 et qui présentent un risque de progression rapide de la maladie (1B).

L'initiation du traitement par tolvaptan doit être proposée aux adultes atteints de MPRAD et présentant les critères suivants :

DFG estimé ≥ 25 ml/min par 1,73 m^2

ET

Risque de progression rapide de la maladie* indiqué par l'un des critères suivants :

Classe Mayo 1C† à 1E

OU

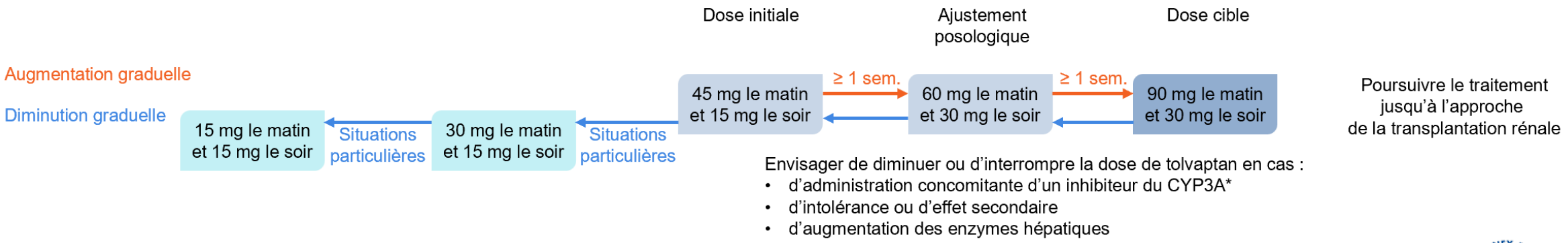
Taux historique de déclin du DFG estimé‡ (≥ 3 ml/min par 1,73 m^2 par an)

Recommandation 4.2.1.1 : Nous suggérons d'adapter la consommation d'eau, répartie tout au long de la journée, afin d'atteindre au moins 2 à 3 litres par jour chez les personnes atteintes de MPRAD et présentant un DFGe ≥30 ml/min par 1,73 m^2 sans contre-indication à l'excrétion d'une charge en soluté (2D).

Traitement par tolvaptan

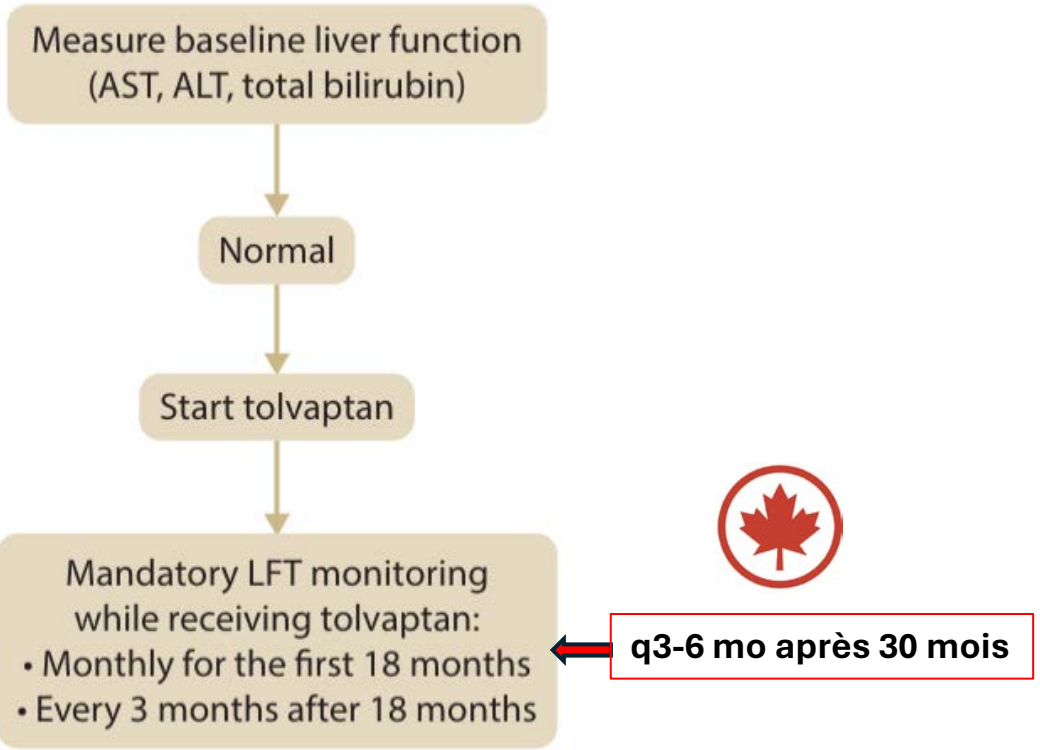
- **Début du traitement par tolvaptan 45/15 mg BID**
- **UOsm 70-110 (à partir de 311 avant traitement)**

Point de pratique 4.1.3.2 : Le tolvaptan doit être instauré à une dose quotidienne de 45 mg au réveil et de 15 mg 8h plus tard.

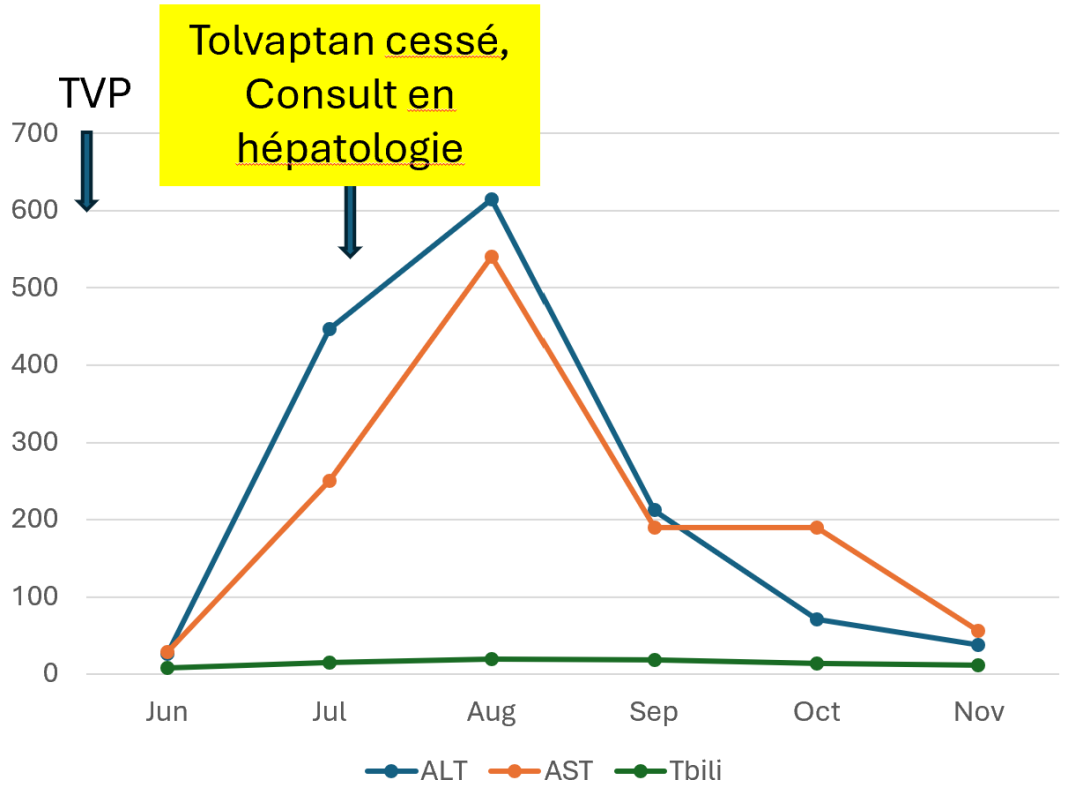


Gestion et atténuation des effets indésirables : hépatotoxicité

Point de pratique 4.1.5.1 : Une surveillance fréquente des tests de la fonction hépatique est obligatoire chez les personnes recevant un traitement par tolvaptan pour une ADPKD.



q3-6 mo après 30 mois



Le programme canadien de distribution et de surveillance de l'innocuité hépatique (DSIH) a efficacement contribué à prévenir la survenue de lésions hépatiques sévères d'origine médicamenteuse associées au tolvaptan (n = 2418 en date de février 2023)

Innocuité pour le foie dans le monde réel[1]

- 3,4 % (n = 82) ont signalé des taux d'ALT ou d'AST > 3 fois la LSN
- 0,45 % (n = 11) ont répondu aux critères justifiant l'arrêt définitif du traitement*
- Aucun cas de lésion hépatique d'origine médicamenteuse n'a été signalé

Étude phase III en prolongation ouverte[2]

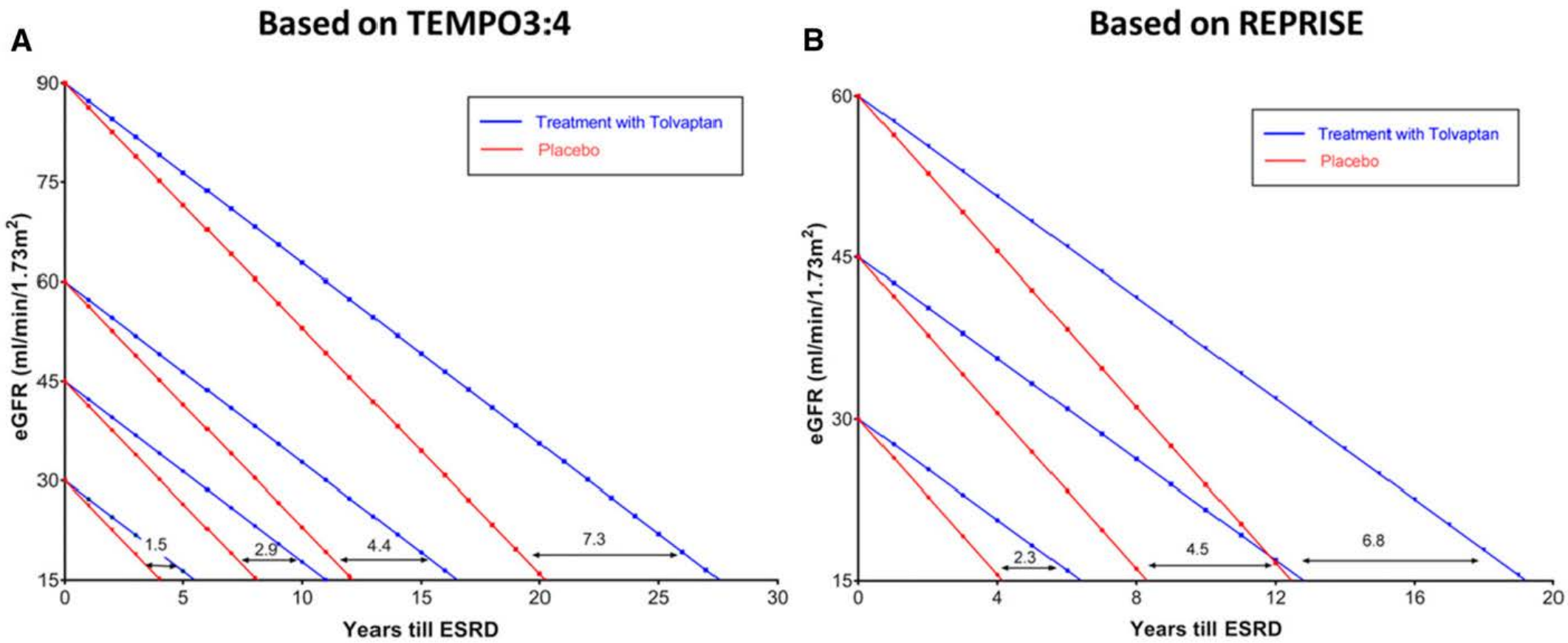
- Aucun nouveau problème d'innocuité
- Épreuves mensuelles hépatiques pendant les 18 premiers mois de traitement, afin de détecter les élévations du taux des transaminases

* ALT ou AST > 8 fois la LSN; ALT ou AST > 5 fois la LSN, durant plus de 2 semaines ou ALT ou AST > 3 fois la LSN et bilirubine totale > 2 fois la LSN ou RIN > 1,5 ou ALT ou AST > 3 fois la LSN, avec symptômes persistants de lésions hépatiques.

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale; DSIH : [programme canadien de] distribution et de surveillance de l'innocuité hépatique; RIN : rapport international normalisé.

1. McFarlane P, Bichet D, Alam A, *et al.* Présenté à la réunion annuelle 2023 de l'ASN; affiche nº PO425.
2. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O*, et al. Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):48-58.

Que fera le traitement ?



Pourquoi ne pas simplement boire de l'eau ?

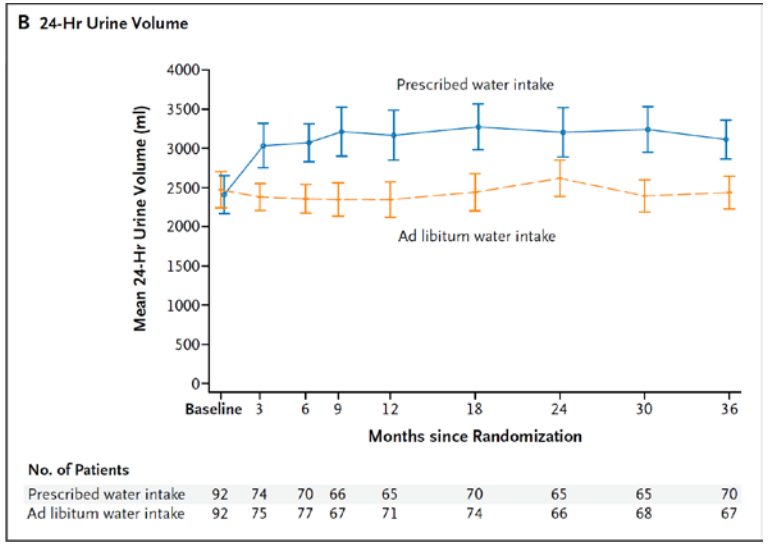
NEJM Evidence

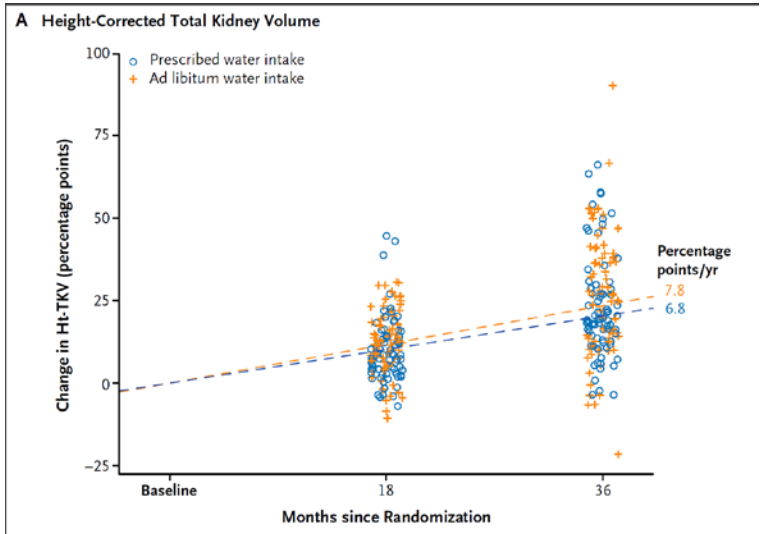
Published November 4, 2021
NEJM Evid 2022; 1 (1)
DOI: 10.1056/EVIDoa2100021

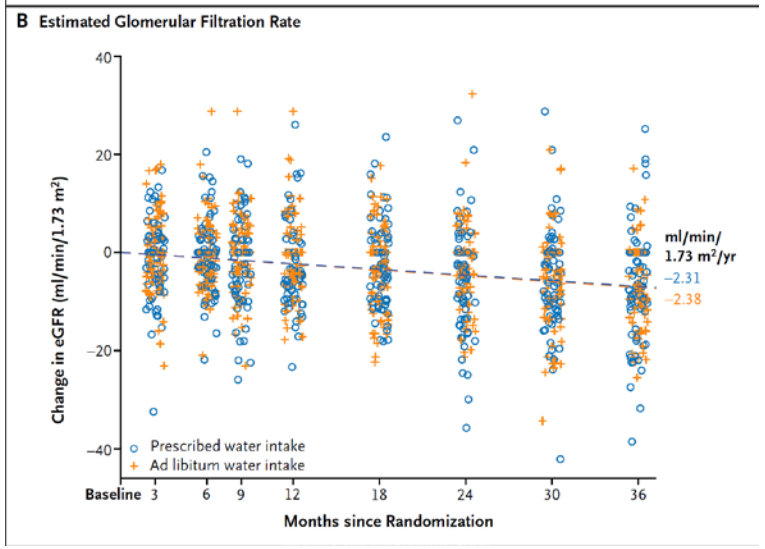
ORIGINAL ARTICLE

Prescribed Water Intake in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Gopala K. Rangan, Ph.D.[1,2,3], Annette T.Y. Wong, Ph.D.[1,2], Alexandra Munt, M.Nutr.Diet[1,2], Jennifer Q.J. Zhang, Ph.D.[1,2], Sayanthooran Saravanabavan, Ph.D.[1,2], Sandra Louw, B.Sc. (Hons)[4], Margaret Allman-Farinelli, Ph.D.[5], Sunil V. Badve, Ph.D.[6,7], Neil Boudville, D.Med.[8,9], Jessie Chan, M.Sc.[4], Helen Coolican, M.A.[10], Susan Coulshed, M.B., B.S.[11], Marie E. Edwards[12], Bradley J. Erickson, Ph.D.[12], Mangalee Fernando, M.B., B.S.[13], Sheryl Foster, M.HSc.[14,15], Adriana V. Gregory, M.S.[12], Imad Haloob, D.M.[16], Carmel M. Hawley, M.Med.Sci.[17,18], Jane Holt, M.D.[19], Kirsten Howard, Ph.D.[20], Martin Howell, Ph.D.[20], David W. Johnson, Ph.D.[17,18], Timothy L. Kline, Ph.D.[12], Karthik Kumar, M.D.[21], Vincent W. Lee, Ph.D.[1,2,3,20,22], Maureen Lonergan, Ph.D.[19], Jun Mai, M.B., B.S.[23], Philip McCloud, Ph.D.[4], Elaine Pascoe, M.Biostat.[17], Anthony Peduto, Ph.D.[14], Anna Rangan, Ph.D.[5], Simon D. Roger, M.D.[24], Julie Sherfan, M.SciMed.[25], Kamal Sud, M.D.[2,26,27], Vicente E. Torres, M.D., Ph.D.[12], Eswari Vilayur, M.Clin.Epi.[28], and David C.H. Harris, M.D.[1,2,3]







Douleur Hépatique

Point de pratique 5.2.3.1 : Le traitement de la maladie hépatique polykystique (MHP) doit être effectué dans des centres spécialisés.

Point de pratique 5.2.3.2 : Les personnes atteintes de MPRAD et de MHP doivent recevoir un traitement (c'est-à-dire médical et/ou chirurgical, y compris des traitements mini-invasifs) si elles présentent des symptômes ou des complications liés aux kystes qui ont un impact négatif sur leur qualité de vie (QoL). Le type de traitement doit être déterminé en fonction des symptômes, des caractéristiques des kystes hépatiques, du volume hépatique total (VHT) et de la disponibilité du traitement.

Recommandation 5.2.3.1 : Nous recommandons la prescription d'analogues de la somatostatine à action prolongée chez les personnes atteintes de MPRAD et présentant une hypertrophie importante du foie polykystique accompagnée de symptômes graves liés au volume (1B).

- **Essai de l'octréotide inefficace**
- **Suivi d'une chirurgie hépatobiliaire**
- **Patient pris en charge par une clinique de la douleur**

Cas - 4

- Femme de 66 ans
- MPRAD Classification Mayo 1D
- HTN, DB, steatoses hépatique, ostéoporose
- Medication :
  - Tolvaptan depuis 2017
  - irbesartan 300 mg
  - amlodipine 10 mg
  - chlorthalidone 12.5 mg
  - bisoprolol 7.5 mg
  - metformin 1000 mg BID
  - insulin glargine
  - semaglutide 1 mg SC 1X/semaine
  - atorvastatin 10 mg

- Examen
  - Poids 103 Kg, **IMC 38**
  - **TA 145/85**

- Labo
  - **DFGe 32**
  - **urine ACR 32**
  - **HbA1c 8%**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

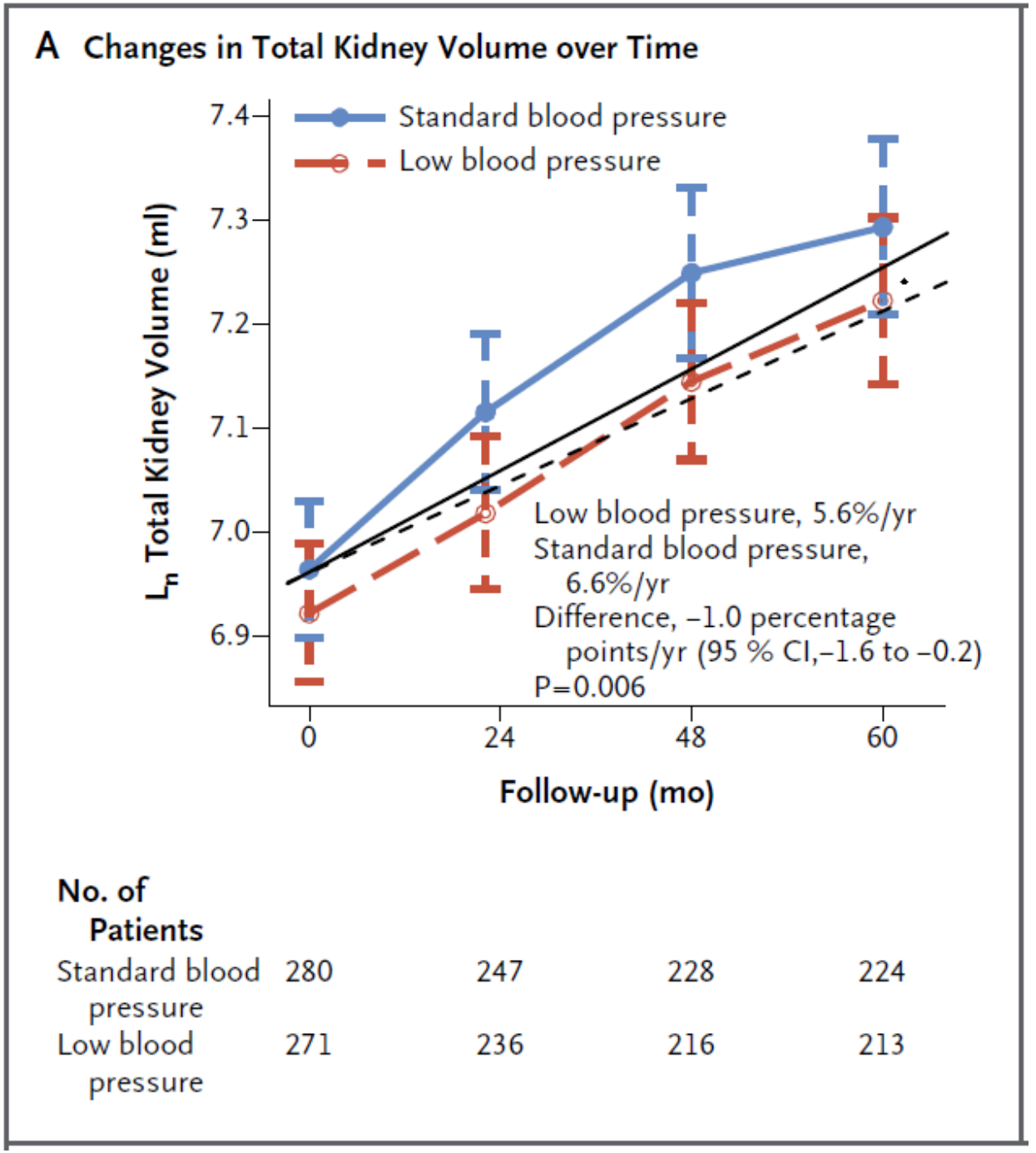
ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 11, 2014 VOL. 371 NO. 24

Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Robert W. Schrier, M.D., Kaleab Z. Abebe, Ph.D., Ronald D. Perrone, M.D., Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., William E. Braun, M.D., Theodore I. Steinman, M.D., Franz T. Winklhofer, M.D., Godela Brosnahan, M.D., Peter G. Czarnecki, M.D., Marie C. Hogan, M.D., Ph.D., Dana C. Miskulin, M.D., Frederic F. Rahbari-Oskoui, M.D., Jared J. Grantham, M.D., Peter C. Harris, Ph.D., Michael F. Flessner, M.D., Ph.D., Kyongtae T. Bae, M.D., Charity G. Moore, Ph.D., M.S.P.H., and Arlene B. Chapman, M.D., for the HALT-PKD Trial Investigators*

Cible standard: 120/70 - 130/80 mmHg
Cible basse: 95/60 - 110/75 mmHg

Un contrôle rigoureux de la pression artérielle a été associé à une augmentation plus lente du volume rénal total



Tension artérielle et gestion cardio-vasculaire

Recommandation 2.1.3 : Pour les personnes atteintes de MPRAD âgées de 18 à 49 ans présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade G1-G2 et une hypertension artérielle (> 130/85 mm Hg), nous recommandons une pression artérielle cible de <110/75 mm Hg, mesurée par TAP, si elle est tolérée (1D).

Recommandation 2.1.5 : Pour les personnes atteintes de MPRAD et d'hypertension artérielle, nous recommandons l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISA) (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA] ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [ARA]) en traitement de première intention afin d'atteindre la pression artérielle cible recommandée (1C). HALT-PKD

Recommandation 2.1.4 : Pour les personnes atteintes de MPRAD âgées de 50 ans ou plus et présentant un stade quelconque de IRC (IRC G1-G5), nous recommandons une pression artérielle systolique (PAS) moyenne cible de < 120 mm Hg si toléré, tel qu'évalué à l'aide d'une mesure standardisée de la pression artérielle en cabinet (2C).

SPRINT

Point de pratique 4.7.1 : Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2i) ne doivent pas être utilisés pour ralentir le déclin du DFGe chez les personnes atteintes de MPRAD.

ARTICLE IN PRESS

KI REPORTS — CLINICAL RESEARCH
KIReports.org

Open-Label, Randomized, Controlled, Crossover Trial on the Effect of Dapagliflozin in Patients With ADPKD Receiving Tolvaptan

Kiyotaka Uchiyama[1,2], Daisuke Kamano[2], Tomoki Nagasaka[3], Eriko Yoshida Hama[3], Ryoichi Shirai[2], Rena Sumura[2], Ei Kusahana[3], Akane Yanai[4], Takashin Nakayama[3], Takahide Kimura[5], Rina Takahashi[3], Takahiro Kasai[5], Takaya Tajima[3], Koji Hosoya[6], Tatsuhiko Azegami[3], Shintaro Yamaguchi[3], Jun Yoshino[7], Jun Ito[1], Matsuhiko Hayashi[8], Takeshi Kanda[7], Yoshitaka Ishibashi[2], Naoki Washida[1], Hiroshi Itoh[3] and Kaori Hayashi[3]

[1]Department of Nephrology, International University of Health and Welfare Narita Hospital, Chiba, Japan; [2]Department of Nephrology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan; [3]Division of Endocrinology, Metabolism and Nephrology Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; [4]Department of Nephrology, Tokyo Shinagawa Hospital, Tokyo, Japan; [5]Department of Nephrology, International University of Health and Welfare Atami Hospital, Shizuoka, Japan; [6]Department of Nephrology, International University of Health and Welfare Hospital, Tochigi, Japan; [7]Division of Nephrology, Shimane University Hospital, Shimane, Japan; and [8]Department of Nephrology, Kawakita General Hospital, Tokyo, Japan

Introduction: Although dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, delays the progression of chronic kidney disease (CKD), its effect on patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) has not been established. We conducted an open-label, randomized controlled crossover trial to evaluate the additive effects of dapagliflozin in patients with ADPKD receiving tolvaptan.

Methods: A total of 27 patients were randomly counterbalanced to receive dapagliflozin 10 mg or usual care without dapagliflozin for 6 months. The primary endpoint was the slope of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) determined by linear regression from 1 to 6 months, and the secondary endpoints included changes in total kidney volume (TKV). eGFR was calculated based on creatinine levels ($eGFR_{cr}$), cystatin C levels ($eGFR_{cys}$), and the mean of $eGFR_{cr}$ and $eGFR_{cys}$ ($eGFR_{cr\text{-}cys}$).

Results: There were significant attenuations in the $eGFR_{cr\text{-}cys}$ and $eGFR_{cys}$ slopes during the dapagliflozin trial compared with the one without dapagliflozin (2.57 ± 7.88 vs. -5.65 ± 9.57 ml/min per 1.73 m^2 per year, $P = 0.002$; 3.91 ± 11.40 vs. -8.43 ± 13.44 ml/min per 1.73 m^2 per year, $P = 0.003$, respectively). Meanwhile, the $eGFR_{cr}$ slope was potentially moderate during the trial with dapagliflozin (1.03 ± 10.78 vs. -3.66 ± 8.88 ml/min per 1.73 m^2 per year, $P = 0.06$). The 6-month change in TKV was significantly attenuated during the trial with dapagliflozin compared with the one without dapagliflozin ($-0.44 \pm 4.91\%$ vs. $5.04 \pm 8.09\%$, $P = 0.01$).

Conclusion: In patients with ADPKD treated with tolvaptan, dapagliflozin may have an additive effect in slowing ADPKD progression.

Kidney Int Rep (2025) ■, ■–■; https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.01.023
KEYWORDS: autosomal dominant polycystic kidney disease; dapagliflozin; estimated glomerular filtration rate; sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor; tolvaptan; total kidney volume
© 2025 International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Table 3. Effect of dapagliflozin on eGFR slopes

Variables	Dapagliflozin +	Dapagliflozin −	*P*-value
$eGFR_{cr\text{-}cys}$ slope (ml/min per 1.73 m^2 per yr)	2.57 ± 7.88	-5.65 ± 9.57	0.002
$eGFR_{cr}$ slope (ml/min per 1.73 m^2 per yr)	1.03 ± 10.78	-3.66 ± 8.88	0.06
$eGFR_{cys}$ slope (ml/min per 1.73 m^2 per yr)	3.91 ± 11.40	-8.43 ± 13.44	0.003

Cas - 5

- Homme de 65 ans
- MPRAD Atypique
  - Test génétique négatif pour PKD1, PKD2, DNAJB11, GANAB, HNF1B, IFT40
  - Aucun antécédent familial chez les parents ou les 9 frères et sœurs, mais 1 sur 3 enfants présentent des kystes rénaux.
- Aucun antécédent familial d'AIC (anévrisme intra-crânien), de HSA (hémorragie sous-arachnoïdienne) ou de mort subite
- Non fumeur
- TA 123/77
- DFGe 90



Anévrismes Intra Crâniens

Recommandation 6.1.1 : Nous recommandons d'informer les adultes atteints de MPRAD du risque accru d'anévrismes intracrâniens (AIC) et d'hémorragie sous-arachnoïdienne (1C).

Recommandation 6.1.2 : Nous recommandons le dépistage de l'AIC chez les personnes atteintes de MPRAD et ayant des antécédents personnels de HSA ou des antécédents familiaux d'AIC, de HSA ou de mort subite inexpliquée, chez les personnes éligibles au traitement et ayant une espérance de vie raisonnable (1D).



Thunderclap headache

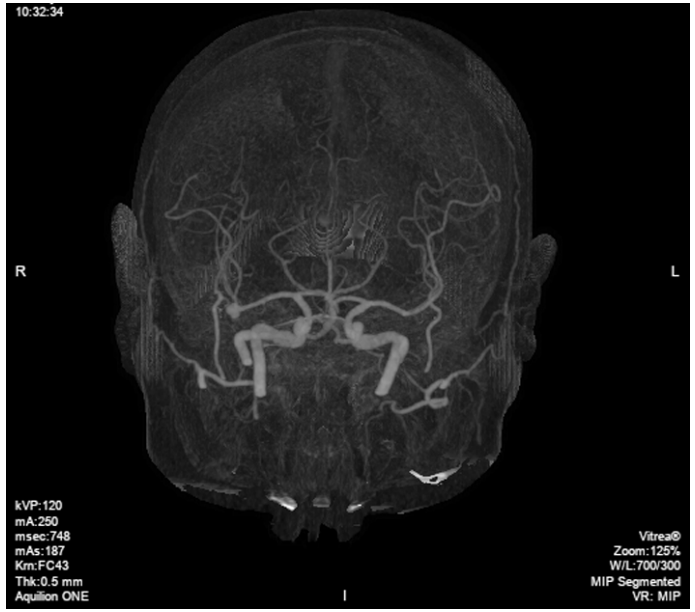
''Mal de tête en coup de tonnerre''

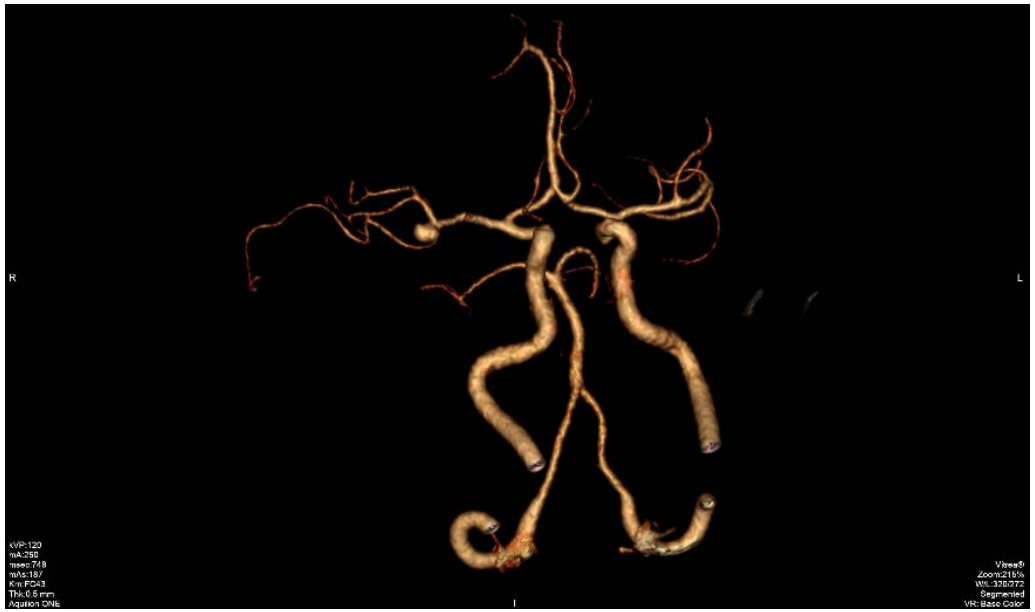
Definition:
- Strikes suddenly
- Intense pain: "worst headache in my life"
- Reaches maximal intensity within 60 seconds

May be associated with or followed by:
- Nausea or vomiting
- Seizures
- Altered mental state/loss of consciousness

What to do:
- Seek immediate medical attention
- Have evaluation in an emergency department equipped with CT scan
- Inform caregivers about the increased risk for subarachnoid hemorrhage associated with ADPKD

Point de pratique 6.1.6 : Le dépistage d'AIC non rompu doit également être envisagé chez les personnes atteintes de MPRAD de novo, celles qui ont des antécédents familiaux inconnus ou un petit nombre de parents atteints de MPRAD, et celles qui ont des antécédents personnels ou familiaux de phénotype vasculaire extra-cérébral.

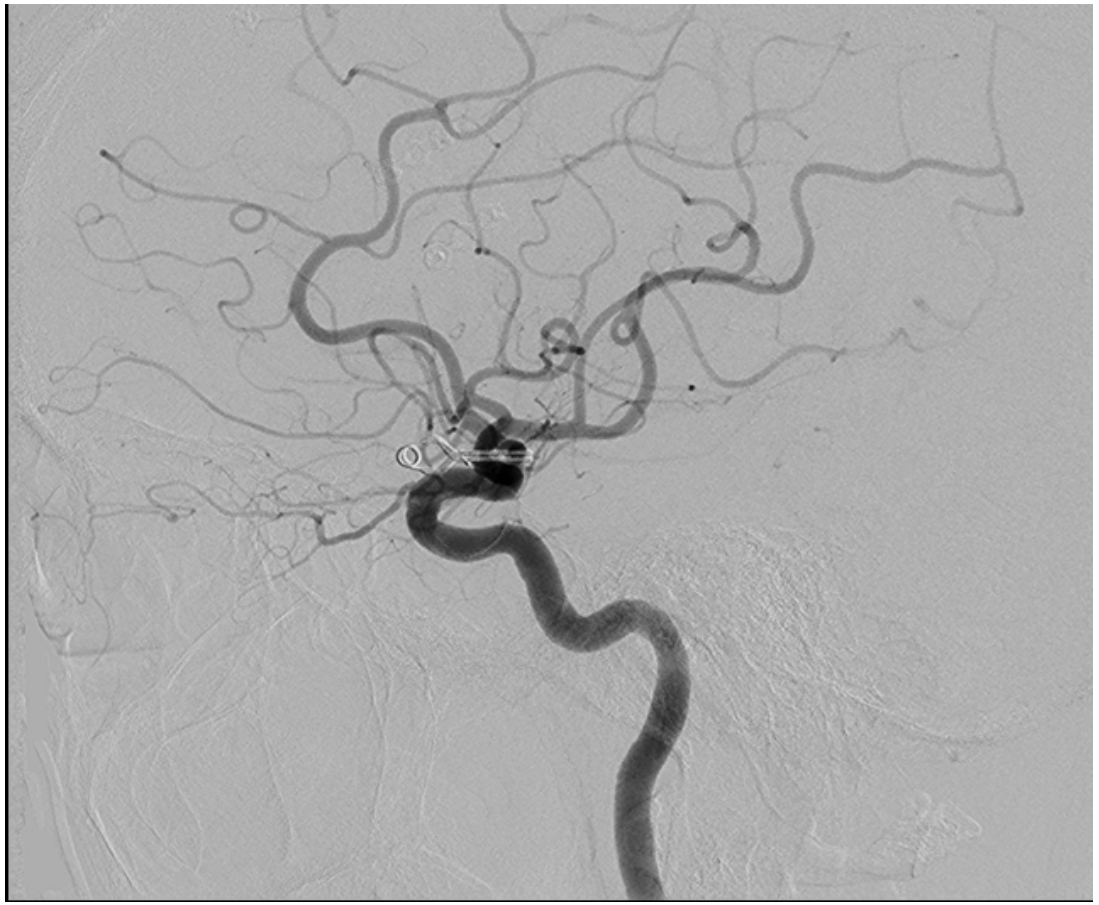


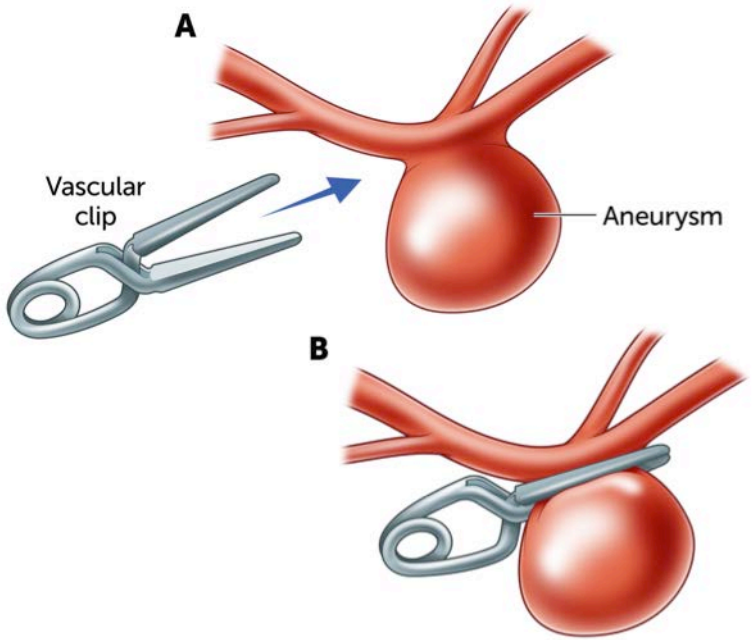


Diagnostic postopératoire: ASYMPTOMATIC RIGHT MIDDLE CEREBRAL ARTERY
Post-operative diagnosis: 7 MM ANEURYSM

Opération / Operation: PROPOSED: RIGHT PTERIONAL CRANIOTOMY AND CLIPPING OF RIGHT MIDDLE CEREBRAL ARTERY ANEURYSM
PERFORMED: RIGHT PTERIONAL CRANIOTOMY AND CLIPPING OF RIGHT MIDDLE CEREBRAL ARTERY ANEURYSM

Clipage d'un anévrisme intracrânien

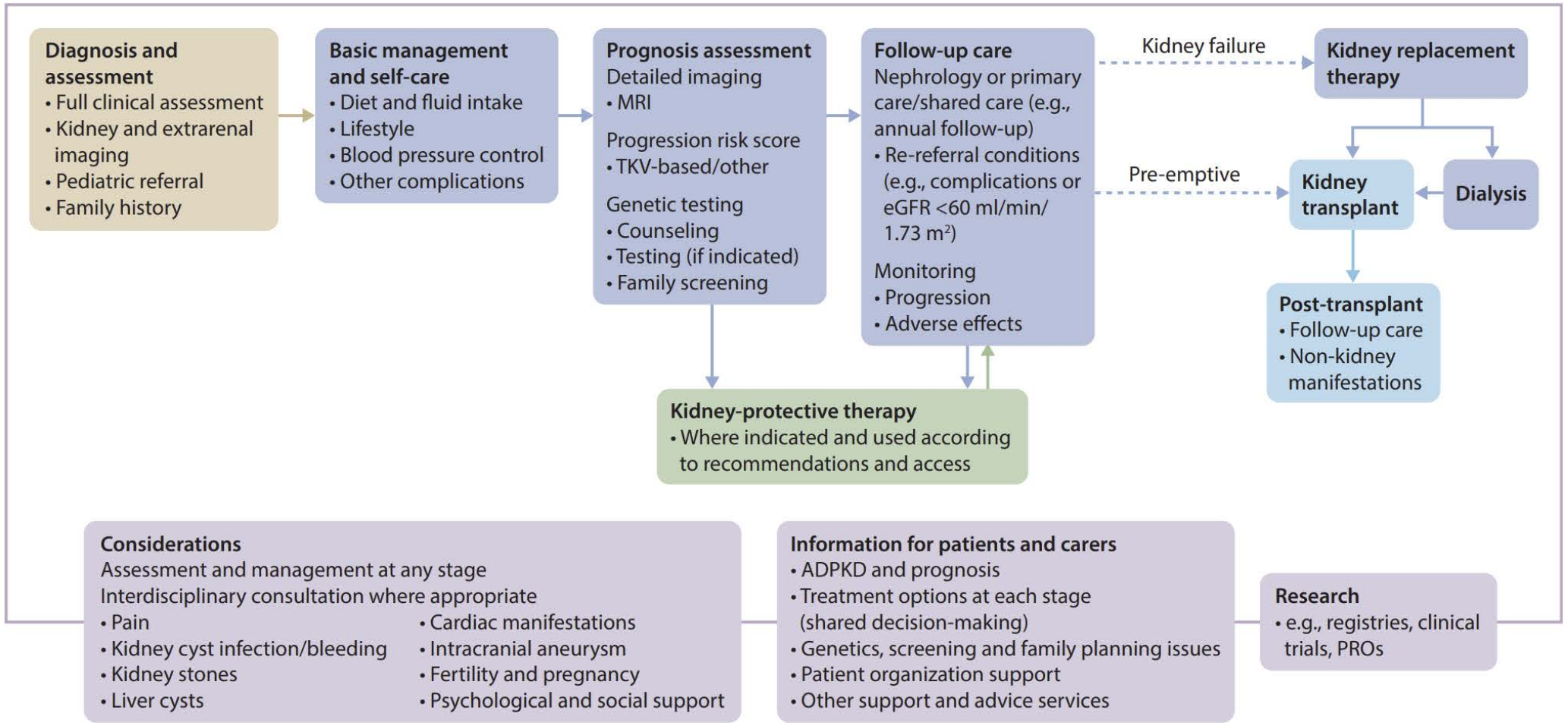




Le rôle d'une clinique de polykystose rénale



Point pratique 10.2 : La prise en charge tout au long de la vie des personnes atteintes de MPRAD doit suivre un parcours de soins complet, multidisciplinaire et holistique.



« Comment puis-je en savoir plus sur la MPRAD ? »



Key Takeaways for Clinicians from the KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of ADPKD: Nomenclature, diagnosis, prognosis, and prevalence

1 Definition of ADPKD

ADPKD is defined as a group of dominantly inherited disorders associated with kidney cysts and extrarenal manifestations, caused by a pathogenic variant in a gene associated with this disease. The disease is progressive, usually manifesting clinically in adulthood, often resulting in kidney failure.

2 Prevalence

ADPKD is the most prevalent monogenic kidney disease associated with kidney failure, accounting for 5%–10% of individuals with kidney failure worldwide. ADPKD affects all populations, with generally no common pathogenic variant enriching the disease in a geographic area or racial and/or ethnic group.

3 Diagnosing ADPKD

Abdominal ultrasound should initially be employed to screen adults at risk of ADPKD (usually ones with affected parent). Age-specific cyst number criteria have been employed to diagnose or exclude ADPKD. Kidney MRI or CT can also be useful, if available, and genetic testing can be of value (Figure 1).

4 Genetic testing

Although often not required to diagnose ADPKD in a person with a typical presentation, genetic testing can be particularly informative for people with an uncertain diagnosis based on kidney imaging and can aid in obtaining a definitive diagnosis in those with a negative or unknown family history. Due to the heterogeneity in the genetic causes of ADPKD, genetic testing should screen a panel of known PKD genes, not just *PKD1* and *PKD2*.

5 Prognostic markers

Methods to assess risk of rapid progression vary in different regions of the world. Where imaging is available to assess the height-adjusted total kidney volume (htTKV) for age in people with typical disease, the Mayo Image Classification (MIC) is currently the most straightforward way to identify patients with rapidly progressive disease. The slope of eGFR decline and the Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease (PROPKD) score, employing genetics, sex, and clinical factors, are useful if quantitative imaging is not available.

6 Nomenclature

Use a common nomenclature including the disease name followed by the gene name (e.g., ADPKD-*PKD1*) when a genetic diagnosis is available and pathogenicity is well supported. This nomenclature uses the familiar disease name but, by adding the gene name, provides more specific details of the disease in the affected individual. A similar nomenclature is recommended for autosomal dominant polycystic liver disease or ADPLD (e.g., ADPLD-*SEC63*).

7 Incidentally detected kidney and/or liver cysts: Obtaining a diagnosis

In a person with incidentally detected kidney and/or liver cysts (without a family history), detailed clinical and imaging assessment and genetic testing can help obtain a firm diagnosis (Figure 2).

8 Factors associated with disease progression

A range of clinical, genetic, lifestyle, environmental, and chance factors are thought to influence the rate of disease progression in ADPKD (Figure 3).

9 Considerations when testing for ADPKD

Testing for ADPKD in an at-risk adult either by imaging or genetics should employ a patient-centered approach. This should prioritize patients' values and preferences with an understanding of possible negative, as well as positive, outcomes from the testing.

Figure 1

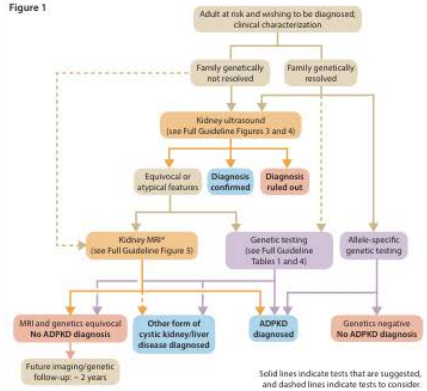


Figure 2

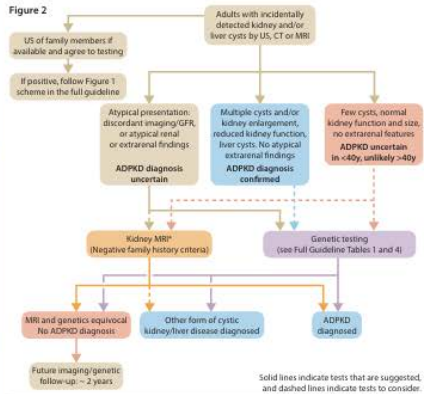
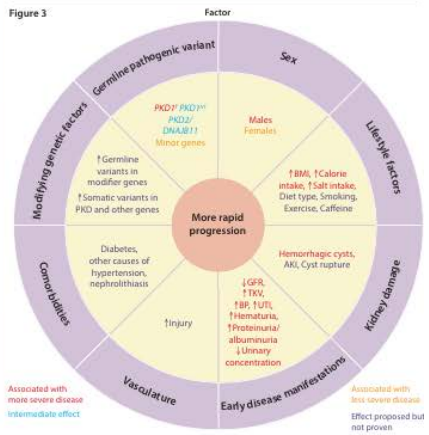


Figure 3



ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging

Key Takeaways for Clinicians from the KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of ADPKD: Therapies to delay the progression of kidney disease

1 Basic actions to delay disease progression

Patients with ADPKD should be encouraged to follow 4 basic actions to delay disease progression: maintain optimal blood pressure and body weight, follow a low-salt diet, and maintain a high-water intake. Evidence from observational studies and clinical trials strongly suggests that achieving these goals delays disease progression and extends the survival of the kidneys and people with ADPKD.

2 Vasopressin receptor antagonist (tolvaptan)

Tolvaptan is recommended in adults with ADPKD and eGFR ≥25 ml/min/1.73 m² at risk of rapidly progressive disease and who have no absolute contraindications (i.e., planning pregnancy/pregnant/breast-feeding; impaired ability to manage aquaretic side effects; urinary tract obstruction; requirement for strong CYP3A inhibitors; significant liver disease other than polycystic liver disease; Figure 1). Potential benefits, harms, and uncertainties regarding long-term treatment with tolvaptan should be discussed.

3 Methods to evaluate rapid disease progression for tolvaptan

The Mayo Imaging Classification (MIC) is recommended to assess rapid progression when imaging is available to measure kidney volumes with subclass 1C to 1E as a criterion for starting tolvaptan (Figure 1). Yearly decline of eGFR ≥3 ml/min/1.73 m² over the previous 3–5 years where there are no other reasons for the decline or a PROPKD score >6 are alternative methods.

4 Management of aquaretic side effects of tolvaptan

Patients starting tolvaptan should be informed that it causes an immediate increase in urine output that requires a matched water intake to avoid dehydration. To improve tolerability, tolvaptan is started at a low dose and titrated upwards (Figure 2); however, the dose can be down-titrated if necessary. Patients should be assured that with time, polyuria decreases to some extent, and the high urine output becomes more accustomed and tolerated. Patients should be counselled to hold tolvaptan when access to water or ability to drink is limited because of travelling or illness, or in situations when large extrarenal losses of water are present, such as episodes of gastroenteritis or in very hot weather.

5 Management of elevations in liver enzymes due to tolvaptan

Liver enzyme elevations occur in approximately 5% of patients within the first 18 months of treatment. To avoid the risk of severe liver injury, all patients should have liver function tests at baseline, monthly for first 18 months, every 3 months thereafter (Figure 3). Tolvaptan should be held immediately when elevations in enzymes occur and discontinued permanently if the elevations reach 3 or more times the upper limit of normal in the absence of other explanations.

6 Other potential adverse events of tolvaptan

Patients should also be informed that tolvaptan causes a rapid but slight increase in serum creatinine which is reversible when the drug is discontinued. Other rare and relatively minor risks of tolvaptan treatment include flares of gout and myalgias with elevations of creatine kinase. All people with ADPKD should have a "sick day plan" that includes skipping doses where there is a transient risk of volume depletion.

7 Increased water intake in the absence of tolvaptan

Increased water intake suppresses vasopressin release and is therefore recommended in all patients with an eGFR ≥25 ml/min/1.73 m². Patients should be provided individualized counseling to drink 2–3 liters of water per day unless there is a contraindication such as a medical condition or a medication interfering with the capacity to dilute urine. Increased water intake is not an alternative to tolvaptan in patients with rapid disease progression.

8 Other therapies

Other therapies (mTOR inhibitors, metformin, statins, somatostatin analogs, SGLT2i, ketogenic interventions, complementary) have not been proven to slow the decline in kidney function in ADPKD, and should not be used for this purpose unless further evidence becomes available.

Figure 1

Initiation of tolvaptan should be offered to adults with ADPKD and:
eGFR ≥25 ml/min per 1.73 m²

AND

Risk of rapid disease progression as indicated by either:
Mayo class 1C to 1E
OR
Historical rate of eGFR decline (≥3 ml/min per 1.73 m² per year)

Figure 2

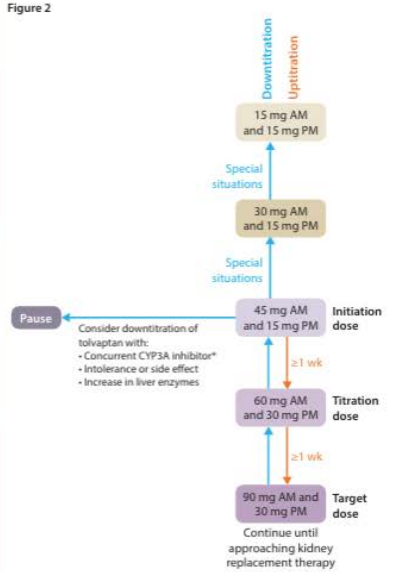
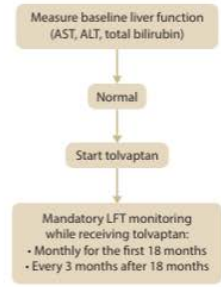
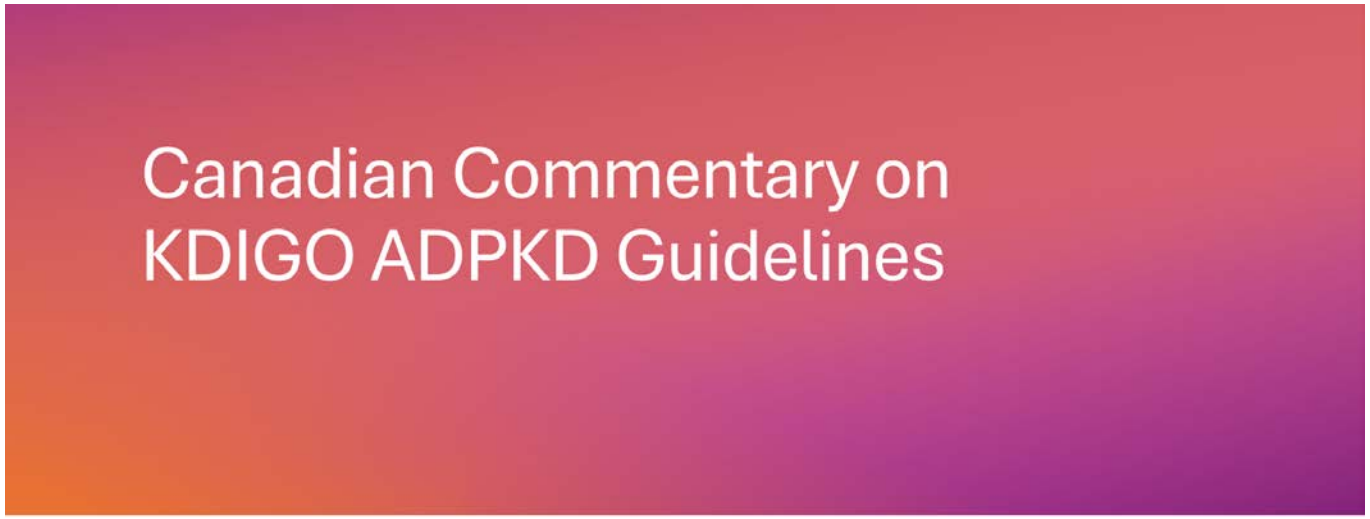


Figure 3



ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; CYP3A, cytochrome P450, 3A inhibitors; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LFT, liver function tests; mTOR, mammalian target of rapamycin; PROPKD, Predicting Renal Outcomes in Polycystic Kidney Disease; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

Commentaire canadien sur les lignes directrices KDIGO



Ahsan Alam & Matthew Lanktree (Co-Chairs)

Canadian Society of Nephrology/
Société canadienne de néphrologie
CSN/SCN

Membres du groupe de travail

- Nick Ashawasega
- Mike Bevilacqua
- Daniel Bichet
- Guillaume Bolle
- Pierre-Antoine Brown
- Louis Girard
- Paul Goodyer
- Jay Hingwala
- Mathieu Lemaire
- Phil McFarlane
- Louise Moist
- York Pei
- Normand Proulx
- Clara Schott
- Steven Soroka
- Caitlyn Vlasschaert
- Nick Watkins

Réseau MPR du Québec





Dr. Daniel Bichet
Hôpital du Sacré-Coeur

Dr. Guillaume Bollé
Centre hospitalier de l'Université de Montréal



Dr. Daniel Garceau
Hôpital Laval IUCPQ



Dr. Normand Proulx
Hôpital de Hull

Luisa Miniaci
Partenaire Patient

