

TRAITEMENT DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE : LES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

par

M. C. HOGAN*

INTRODUCTION

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est causée par des mutations des gènes *PKD1* ou *PKD2* (85 % et 15 % des cas respectivement) [1, 2]. C'est une maladie fréquente dont la prévalence est de 1/400 à 1/1 000 et elle entraîne souvent une insuffisance rénale terminale et d'autres complications systémiques. Des kystes hépatiques sont observés tant dans la PKRAD que dans la polykystose hépatique autosomique dominante (PKHAD) [3-5]. Cette dernière est une maladie moins courante, avec une prévalence de 0,05 à 0,53 % à l'autopsie [6].

L'évolution de la PKRAD est plus sévère chez les patients porteurs de mutations du gène *PKD1*, l'IRT survenant à un âge moyen de 54 ans, soit près de 20 ans plus tôt que chez les patients porteurs du gène *PKD2* muté [7-9]. Par conséquent, les patients présentant des mutations de *PKD2* sont moins nombreux à atteindre le stade d'IRT au cours de leur vie.

La PKHAD est associée à des mutations sur deux gènes. *PRKCSH* (*protein kinase C substrate 80K-H*) code la sous-unité bêta de la glucosidase II. La glucosidase II clive deux résidus glucose des Glc(3)Man(9)GlcNAc(2) N-glycanes et elle est directement impliquée dans le repliement des protéines dans le réticulum endoplasmique (RE) [10]. Elle participe également à la signalisation du récepteur

* Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester MN55905, États-Unis.

de croissance des fibroblastes [11, 12]. Le produit protéique de *Sec63* agit dans le complexe de translocation (translocon) impliqué dans l'import des protéines dans le RE et participe à l'export des protéines dépliées dans le cytoplasme lors du processus de dégradation dans le réticulum endoplasmique (*ERAD*, *ER-associated degradation*). La dysfonction de ces protéines entraîne la formation de kystes hépatiques, mais le mécanisme moléculaire sous-jacent n'a pas encore été élucidé [3, 4, 13]. On ne constate que peu, voire pas, de kystes rénaux dans cette maladie et la fonction rénale est normale. Seule une minorité de ces patients (environ 40 %) portent des mutations sur les gènes *ADPLD* connus.

L'atteinte hépatique (polykystose hépatique, PKH) est la manifestation extrarénale la plus fréquente de la PKRAD ; environ 80 % des patients développent des kystes hépatiques vers l'âge de 60 ans. Les études IRM ont montré que la prévalence de kystes hépatiques dans la PKRAD aux premiers stades était de 58 % chez les patients âgés de 15 à 24 ans, de 85 % chez ceux âgés de 25 à 34 ans et de 94 % chez les patients de 35 à 46 ans [14]. La PKH associée à la PKRAD est généralement bien tolérée, mais une progression sévère de la maladie kystique chez une minorité de patients peut avoir un impact majeur sur la qualité de vie et les fonctions physiologiques en raison de l'hépatomégalie massive. Elle est plus sévère chez les femmes et n'est pas corrélée à la sévérité de l'atteinte rénale. Avec l'augmentation de la durée de vie, grâce à la dialyse et à la transplantation rénale, plus de patients atteints de PKRAD développent une polykystose hépatique symptomatique, dont les complications sont une cause majeure de mortalité dans cette population [15]. La disponibilité de traitements non chirurgicaux efficaces apporterait un bénéfice important à ces patients.

COMPLICATIONS DE LA POLYKYSTOSE HÉPATIQUE

Les symptômes chroniques fréquemment associés à une PKH avec hépatomégalie massive sont une distension et des douleurs abdominales, une dyspnée, un reflux gastro-œsophagien et une satiété précoce, pouvant entraîner une dénutrition, des lombalgies mécaniques, une compression de la veine cave inférieure, de la veine hépatique et de la veine porte (entraînant une hypotension et une thrombose de la veine cave inférieure, une obstruction du retour veineux hépatique et une hypertension portale) et une obstruction biliaire. Les complications symptomatiques aiguës des kystes peuvent être une hémorragie, une infection et rarement une torsion ou une rupture. Dans les formes sévères, les modalités chirurgicales peuvent apporter un soulagement définitif, mais elles sont également associées à un risque de morbidité et mortalité [16-20]. Les risques associés à ces interventions chirurgicales sont acceptables lorsqu'elles sont pratiquées dans des services spécialisés [17]. Les options interventionnelles ou chirurgicales incluent l'aspiration du liquide kystique avec ou sans sclérose, la fenestration du kyste, une résection hépatique, l'embolisation artérielle par cathéter (l'expérience de cette procédure est limitée essentiellement au Japon) et une transplantation hépatique isolée ou une transplantation combinée foie-rein [21-25]. Le type de modalité chirurgicale doit être adaptée à chaque patient individuellement, dépend de la distribution des kystes, de la segmentation vasculaire de la région impliquée, de la préservation du parenchyme et de la réserve hépatique.

La transplantation hépatique ou combinée foie-rein est réservée aux patients ayant une PKH symptomatique avec hépatomégalie massive, et chez qui la résection hépatique n'est pas possible [17, 23, 26-28].

PATHOGÉNIE DE LA POLYKYSTOSE HÉPATO-RÉNALE

Kystes rénaux

Dans le rein, la sécrétion de liquide dépendant du chlore dans les kystes par l'épithélium qui les tapisse excède la réabsorption du liquide et les kystes grossissent progressivement [29]. Les mécanismes de transport impliqués incluent le régulateur de conductance transmembranaire *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) qui est présent dans la membrane apicale des cellules kystiques et le transporteur de NaK2Cl sensible au bumétanide ainsi que la NaKATPase, situés dans la membrane basolatérale. Les membranes basales sont anormales, avec une augmentation du dépôt de laminine et de fibronectine et de collagène de type 1 interstitiel.

Kystes hépatiques

Les kystes hépatiques se forment à partir des cellules des voies biliaires intra-hépatiques (cholangiocytes) et l'épithélium kystique conserve les caractéristiques de l'épithélium biliaire, mais avec des activités sécrétoire et proliférative accrues [30]. Dans les cholangiocytes, l'AMPc et le Ca²⁺ sont les messagers secondaires impliqués dans la régulation de nombreux processus cellulaires. L'AMP cyclique stimule l'exocytose ainsi que le ciblage et l'insertion dans la membrane apicale des canaux hydriques des cholangiocytes. Le taux d'AMP cyclique est notablement élevé dans les canaux biliaires kystiques chez le rat PCK, un modèle récessif de polykystose hépato-rénale. Les altérations de l'homéostasie du Ca²⁺ intracellulaire et de la 3'-5'-AMPc stimulent la prolifération cellulaire induite par les MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) et la sécrétion de sucs biliaires et de chlorure induite par le CFTR (Figure 1A). L'exposition de la membrane basolatérale du cholangiocyte à des inhibiteurs du CFTR ou à des inhibiteurs d'échange Cl⁻/HCO₃⁻ inhibe l'accumulation de liquide stimulée par la sécrétine chez le rat PCK [31]. Une surexpression et une localisation anormale d'AQP1, de CFTR et d'AE2 dans les cholangiocytes kystiques sont également observées [31]. La croissance du kyste peut également être stimulée par les facteurs de croissance et cytokines sécrétés dans le liquide kystique, notamment la GH, l'IGF-1 (facteur de croissance insulino-mimétique) et elle est sensible aux effets prolifératifs de l'IGF-1 et des œstrogènes. L'épithélium biliaire est une cible de l'axe GH/IGF-1 hépatique, les cholangiocytes étant sensibles à l'hormone de croissance (GH), avec la synthèse et la libération d'IGF-1 qui module la prolifération cellulaire par des voies de transduction impliquant IGF1-R, IRS1/2 et les deux voies ERK et PI3-K (phosphatidylinositol-3 kinase). L'IL-8, L'ENA-78 (*epithelial neutrophil attractant 78*), l'IL-6, et le VEGF peuvent également servir de facteurs autocrines et paracrines

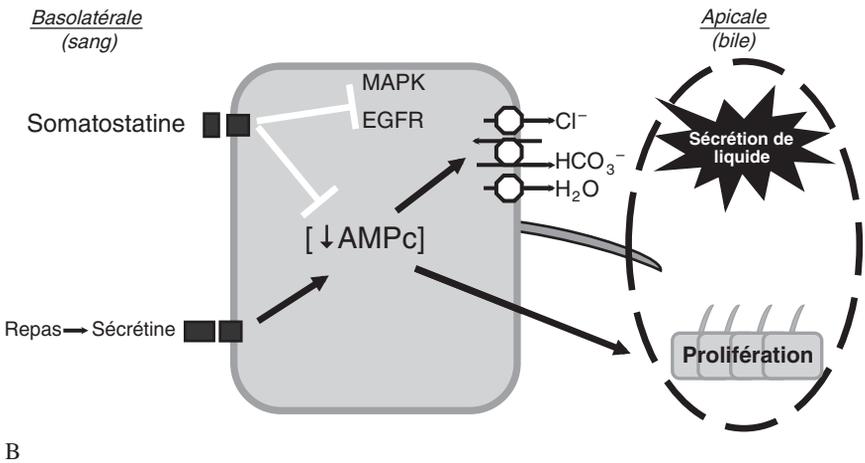
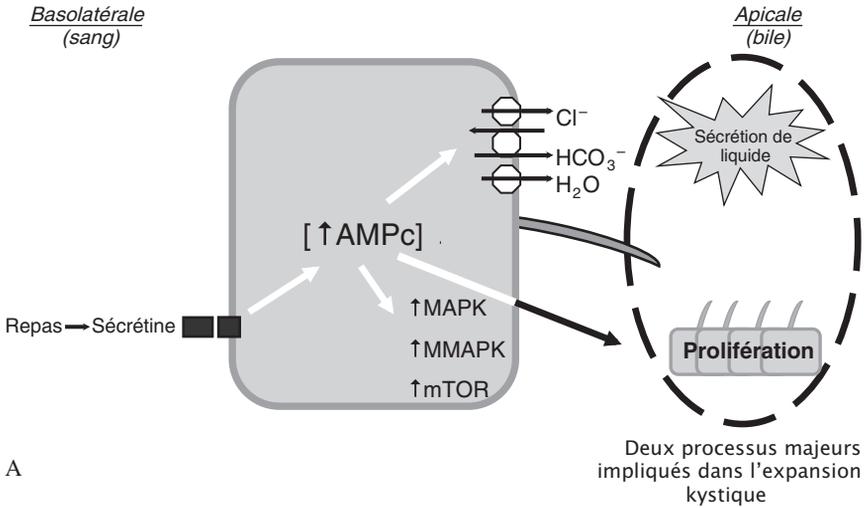


FIG. 1. – Dans les cholangiocytes, l'AMPc facilite la sécrétion de liquide et la prolifération. L'augmentation de la concentration d'AMPc peut contribuer à la formation des kystes hépatiques. L'hormone intestinale augmente la sécrétion de liquide dans les kystes en stimulant l'insertion de plusieurs canaux et transporteurs dans la membrane apicale des cholangiocytes. -Modifié avec l'autorisation du Dr T. Masyuk, Mayo Clinic.)

pour stimuler la croissance de l'épithélium des kystes hépatiques dans la PKRAD [32, 33]. Il est probable que l'activation en aval de mTOR contribue également à la kystogénèse [34]. Chez les souris déficientes en polycystine 2, la régulation positive de mTOR dépendante de PKA semble également jouer un rôle central dans les effets prolifératifs, anti-apoptotiques et pro-angiogéniques de l'IGF-1 et du VEGF [35].

SOMATOSTATINE

Les somatostatines, appelées également SRIF (*somatotropin-release inhibiting factor*), sont une famille de cyclopeptides qui exercent des effets inhibiteurs larges sur la sécrétion d'hormones telles que la GH, l'insuline et le glucagon. La somatostatine, un peptide cyclique composé de 14 acides aminés, a été isolée pour la première fois dans l'hypothalamus puis synthétisée en 1973 [36-39]. L'hormone est clivée à partir d'une grosse pré-hormone en 2 peptides cycliques composés de 14 ou 28 acides aminés (Tableau I). La forme courte, SRIF14 est présente essentiellement dans le cerveau, tandis que SRIF28 (comportant une extension N-terminale de 14 acides aminés supplémentaires) est largement distribuée dans les organes périphériques [36, 40, 41]. La somatostatine possède plusieurs fonctions, qui sont l'inhibition de la sécrétion endocrine et exocrine, de la motilité intestinale, de la prolifération et de la survie cellulaires ainsi que de l'angiogenèse. La somatostatine agit par les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), dont cinq sous-types sont appelés sst 1-5 conformément aux recommandations de l'IUPHAR [41-43]. Différents sous-types peuvent coexister dans la même cellule. Les cinq récepteurs partagent des voies de signalisation communes telles que l'inhibition de l'adénylate cyclase, l'activation de la phosphotyrosine phosphatase

TABLEAU I. – DISTRIBUTION DANS LE REIN DE LA SOMATOSTATINE ET DES SOUS-TYPES DE RÉCEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE CHEZ L'HOMME ET CHEZ LES RONGEURS.

	SS	SST1	SST2A	SST2B	SST3	SST4	SST5	RÉFÉRENCES
<i>Souris</i>								86, 87
Tubes distaux	+		+					86, 87
Tubes proximaux		+	+		+	+	+	
Tubes collecteurs			+					
Glomérules		+	+			+	+	
ARNm	+	+	+		+	+	+	
<i>Rat</i>								88, 89, 90
Tubes distaux								
Tubes proximaux								
Tubes collecteurs			+					
Glomérules	+		+					
ARNm	+	+	+		+	±, +	±	
<i>Homme</i>								59, 91 92, 93 64, 94 85
Tubes distaux	+	+	+	+	+	+	+	
Tubes proximaux	+	+	+	+	+	+	+	
Tubes collecteurs	+	+	+	+	+	+	+	
Glomérules	+	+	+	+	+	+	+	
ARNm	+	+	+	+	±, +	+	+	

SS, somatostatine ; sst, sous-types de récepteurs de la somatostatine ; +, marquage positif ; ±, contestable. La majorité de ces données sont issues d'études d'immunohistochimie.

Modifié avec autorisation d'après [85].

et la modulation des protéine kinases MAPK par des mécanismes dépendants des protéines G [44]. La liaison de la somatostatine à ses récepteurs déclenche un large éventail de protéines G sensibles ($G_{i/o}$) et insensibles (G_s , G_q , G_{12} , G_{14} , G_{16}) à la toxine pertussique (Figure 1 et Tableau II). Les effets divers de SRIF peuvent

TABLEAU II. – SIGNALISATION DE LA SOMATOSTATINE ET DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE DANS LES SYSTÈMES NATURELS.

VOIES DE TRANSDUCTION	SRIF ^a	SST1	SST2	SST3	SST4	SST5
Adénylate cyclase	↓↑	↓	↓	↓↑	↓	↓↑
Guanylate cyclase	↑↓	↑				
Oxyde nitrique	↓↑	↑(?)	(?)↓↑	↓		↓
Phospholipase C	↓↑		↑	↑		↑
[Ca ²⁺] _i	↓↑	↓	↓↑	↑		↓↑
Conductances K ⁺ ^b	↑		↑			
Canaux K ⁺ rectifiants entrants	↑	↓	↑			↑
Canaux K ⁺ rectifiants retardés	↓↑	↑	↑		↑	↑
Canaux K ⁺ transitoires sortants		↑	↑		↑	↑
Canaux K ⁺ activés par le Ca ²⁺	↓↑		↓↑			
Canaux K ⁺ sensibles à l'ATP	↓↑					↑
Phospholipase A2	↓↑	↓	↓			
Echangeur Na ⁺ /H ⁺	↓↑	(?)↓	(?)↓			(?)↓
Tyrosine phosphatases ^c	↑		↑			↑(?)
SHP-1	↑		↑			↑(?)
SHP-2		↑	↑			
τ-PTPη	↑					
DEP-1/PTPη	↑					
Sérine/thréonine phosphatases ^c	↑					
PP2A			↑(?)			↑(?)
PP2B	↑					
MAP kinase	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑(?)	(?)↓	↓
PI3 kinase	↓↑	↑(?)	↓↑(?)	↑		(?)↓↑(?)
PDK1	↓					
Akt	↓	↑(?)	(?)↓↑(?)			(?)↓↑(?)
GSK3β	↑		↓			
c-src	↑		↑			
cdk	↓		↓			(?)↓
P70 ^{s6} kinase	↓					
IKK			↑			
Janus kinase			↑			
ILK				↑		
CaMKII						↑(?)
Petites protéines G	↓					
GRK2	↑					

(?) L'implication du récepteur spécifique doit encore être démontrée.

^a La contribution de chaque récepteur à la SRIF est inconnue.

^b La contribution de chaque canal K⁺ n'a pas été étudiée.

^c La contribution de chaque phosphatase n'a pas été étudiée.

être expliqués par les effets inhibiteurs du peptide sur deux processus cellulaires, la sécrétion et la prolifération cellulaire. La modulation de l'activité adénylate cyclase permet le contrôle de la synthèse d'AMPc. Ceci a des conséquences sur différents éléments en aval, en particulier la protéine kinase A (PKA), qui est la cible majeure de l'AMPc dans la cellule. Ces récepteurs sont largement exprimés dans de nombreux tissus, y compris le rein, et ils sont également présents dans différents types de cellules cancéreuses, incluant le cancer du rein, le sous-type majoritaire étant sst2, suivi de sst1, sst5 et sst3, une minorité de tumeurs exprimant sst4 [45]. Les réponses sont spécifiques au tissu, même celles qui sont induites par le même sous-type de GPCR [46].

Les analogues de la somatostatine diffèrent par leurs propriétés de liaison aux différents sous-types du récepteur (Tableau III) [43]. L'octréotide (un analogue de la somatostatine) se lie et active sélectivement les récepteurs de la somatostatine sst2, sst3 et sst5 [43, 47, 48]. Certains biosimilaires sont plus efficaces que le composé original (Tableau III). La demi-vie plasmatique de ces analogues est environ 20 fois plus longue que celle de la somatostatine naturelle, qui est inférieure à 3 minutes [43]. La régulation négative du récepteur semble être un moyen de régulation important pour quatre sous-types (sst2, 3, 4 et 5) qui subissent une endocytose rapide dépendante de l'agoniste. En revanche, sst1 n'est pas internalisé mais il est régulé positivement sur la membrane en réponse à une exposition continue à l'agoniste.

TABLEAU III. – SÉLECTIVITÉ DE LIAISON DES PEPTIDES DE TYPE SST ENDOGÈNES, DES ANALOGUES PEPTIDIQUES COURTS ET DES AGONISTES NON PEPTIDIQUES POUR LES DIFFÉRENTS SOUS-TYPES DE RÉCEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE (SRL).

	SRL	SSTR1	SSTR2	SSRT3	SSRT4	SSRT5	D2R
Endogène	SRIF14	0,1-2,3	0,2-1,3	0,3-1,6	0,3-1,8	0,2-0,9	
	SRIF28	0,1-2,2	0,2-4,1	0,3-6,1	0,3-7,9	0,05-0,4	
Autorisés en clinique	Octréotide	ns	0,4	35	ns	7	
	Lanréotide	ns	0,5	14	ns	4,2	
Essais cliniques	Pasiréotide	9,3	1,0	1,5	>100	0,2	
	BIM-23A760	622	0,03	160	ns	42	15
Expérimentaux	BIM-23120	ns	0,3	412	ns	213	
	BIM-23206	ns	166	ns	ns	2,4	
	BIM-23244	ns	0,3	133	ns	0,7	
	KE108						

Les chiffres dans chaque colonne indiquent la CI_{50} de chaque analogue de la somatostatine. Les cinq sous-types SSTRh lient la SST-14 et la SST-28 avec une affinité nanomolaire. Les SSTR1-4 lient la SST-14 et la SST-28 tandis que le SSRT5 humain présente une sélectivité 10 à 15 fois plus élevée pour la SST-28 que pour la SST-14. Les ligands expérimentaux présentés sont soit sélectifs pour SSTR2 soit bi-sélectifs pour les deux SSTR2. D2R, récepteur dopaminergique D2 ; ns, non sélectif ; affinité > 1 μ mol/l. Affinité de liaison des SRL pour les sous-types de SSTR transfectés adaptée des références [96- 98]. Modifié avec autorisation d'après [95].

EXPRESSION DES RÉCEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE DANS LE REIN ET LE FOIE

La somatostatine peut diminuer le développement des kystes en agissant à plusieurs niveaux : 1) inhibition de la libération de sécrétine par le pancréas [49, 50] ; 2) inhibition de la synthèse d'AMPc induite par la sécrétine et de la sécrétion de liquide dans les cholangiocytes [51-53] ; 3) production d'AMPc induite par la vasopressine et perméabilité à l'eau dans les tubes collecteurs par ses effets sur les récepteurs couplés à la protéine G ; et 4) inhibition de l'expression d'IGF-1 (hépatique), de VEGF et d'autres facteurs de croissance kystogènes et de la signalisation en aval par leurs récepteurs [54].

Foie

La sécrétine, le principal agoniste de l'AMPc dans les cholangiocytes, stimule le ciblage et l'insertion de plusieurs transporteurs et canaux dans la membrane apicale des cholangiocytes, dont l'AQP1 (aquaporine 1), ce qui augmente la perméabilité à l'eau et la sécrétion biliaire riche en électrolytes par les cholangiocytes [55]. La somatostatine stimule l'absorption des liquides par les canaux biliaires et inhibe la sécrétion de bile stimulée par la sécrétine, l'effet étant médié par le récepteur Sst2 présent sur les cholangiocytes [51]. La sécrétion par l'épithélium biliaire sain isolé induite par la sécrétine est riche en HCO_3^- , tandis que les kystes hépatiques dans la PKRAD sécrètent essentiellement un liquide riche en Cl [56, 57]. Le foie est également la principale source d'IGF1 circulant. La somatotropine, ou hormone de croissance (GH), en agissant sur des récepteurs spécifiques (GH-R), induit la synthèse et la libération d'IGF-1. Les cellules épithéliales qui tapissent les kystes hépatiques expriment IGF1, IGF1-R et pAKT, cette dernière témoignant de l'activation de la voie PI3-kinase, qui est le principal signal intracellulaire activé pendant la prolifération induite par IGF1 et une voie de survie majeure [58].

Rein : effets des analogues de la somatostatine dans le rein

Les SSTr modulent la fonction et la croissance des cellules rénales (*voir* Figure 1). Les cinq récepteurs SST sont exprimés dans le rein humain sain et incluent des variants d'épissage qui sont fortement exprimés dans le rein sain, et détectés par RT-PCR et immunomarquage dans les tubules contournés proximaux (TCP), les tubules distaux (TCD) et l'anse de Henlé (AH) (Tableau IV et Figure 2). Les récepteurs sst2 et sst1 sont exprimés dans les TCP, mais à un niveau beaucoup plus faible que dans les cellules du TCD/tube collecteur ou dans l'anse de Henlé ascendante large. Plusieurs isoformes (sst1, sst2B, sst4 et sst5) sont également régulées positivement dans les néphropathies inflammatoires dans tout le néphron distal et le tube collecteur [59]. La perfusion intraveineuse de somatostatine diminue le DFG, le débit plasmatique rénal, le volume urinaire, la clairance osmotique et la clairance de l'eau libre [60, 61]. La somatostatine augmente également l'excrétion fractionnelle du sodium et du phosphate tout en diminuant l'activité rénine plasmatique et l'excrétion urinaire de PGE2, de dopamine, d'épinéphrine et d'autres facteurs

TABLEAU IV. – ÉTUDES DÉMONTRANT L'EFFICACITÉ DES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE DANS LA PKRAD ET LA PKHAD.

RÉFÉRENCE	ANALOGUE DE LA SOMATOSTATINE	PLAN DE L'ÉTUDE	ÂGE	VOLUME HÉPATIQUE	VOLUME RÉNAL	DFG	DURÉE	MODALITÉ D'IMAGERIE	EXTENSION EN OUVERT	VOLUME HÉPATIQUE, CRITÈRE PRINCIPAL	COMMENTAIRES
Ruggenenti 2005 [76] Italie	Acétate d'octréotide injectable LP 40 mg une fois par mois	Étude croisée randomisée contrôlée n = 12	44,5 (moyenne) (35-58)	Voir ci-dessous	+2,2 % vs 5,9 % (p < 0,05)	NS	6 mois	TDM	Oui ; date de fin : Déc. 2011 NCT00309283	Oui	1 patient a développé une lithiase biliaire
Van Keimpema [99]	Octréotide (100 µg 3x) Sc x 12 j) relais par le lamréotide (120 mg 1x/mois Sc)	Deux patients n = 2	53, 43	-38,3 % -14,9 %	-10,1 % (n = 1)		112 et 230 jours	TDM	Sans objet	Oui	Série de cas
Van Keimpema [79] Pays-Bas (LOCKCYST)	Lamréotide LP 120 mg une fois par mois	Étude randomisée contrôlée n = 54 32 PKRAD 22 PKHAD	32,6-68,1	-2,9 % Lamréotide +1,6 % Placebo	-2,9 % vs +1,6 %	NS	6 mois	TDM	Oui NCT00771888	Oui	Amélioration de la QdV
Hogan 2010 [78] USA	Acétate d'octréotide injectable LP 40 mg une fois par mois	Étude randomisée contrôlée	34,8-69,3	-4,9 % Octréotide +0,9 % Placebo	+0,25 % Octréotide vs 8,61 % placebo	NS	12 mois	IMR Stéréologie	Oui NCT00426153	Oui	Amélioration de la QdV, ADPKR, n=34 ; ADPKH, n=8
Caroli 2010 [77] Italie	Acétate d'octréotide injectable LP	Analyse post hoc d'une étude randomisée contrôlée	35-58	-4,4 % Octréotide +1,2 % Placebo	voir Ruggenenti 2005 [76]		6 mois	TDM	Oui	Non	S'achèvera en décembre 2011
Van Keimpema [100]	Somatostatine 100 µg SC 3xj	Série de cas n = 8 n = 7 PKRAD n = 1 PKHAD	37-80	-3,0 % Somatostatine Somatostatine	-0,8 % Somatostatine -0,8 % ; P = 0,735		70-180 jours	TDM	Sans objet	Sans objet	Sans objet
Peces 2010 [101]	Acétate d'octréotide injectable LP 40 mg une fois par mois	Rapport de cas	43	2 704 → 2 535 ml -6,3 %	987 → 908 mls -8 %	44,3 à 42,7 mls/min/SA	1 an	Manual MR segmentation	Sans objet	Sans objet	Diminution égale du volume des kystes mammaires

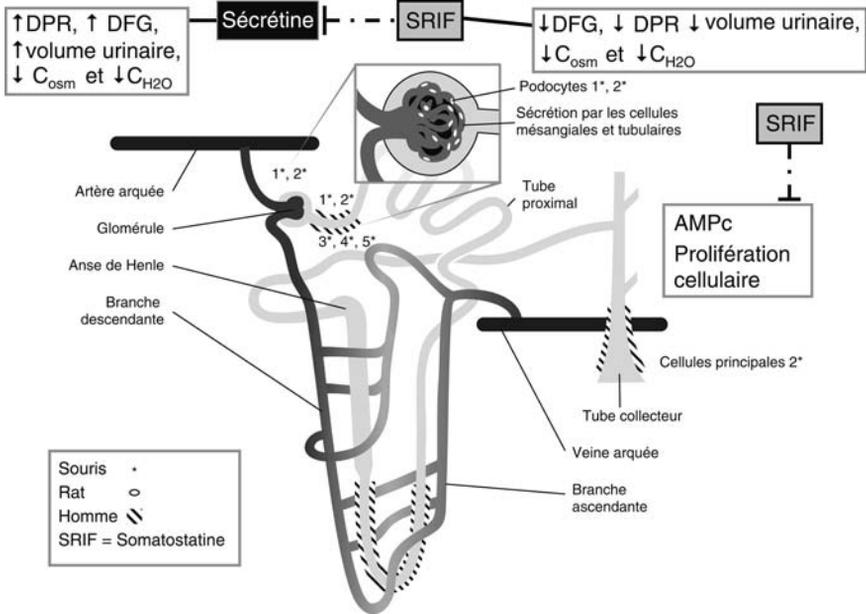


FIG. 2. – Sous-types de récepteurs de la somatostatine, leur localisation, et synthèse des effets de la somatostatine sur le rein. La somatostatine diminue le débit de filtration glomérulaire (DFG), le débit plasmatique rénal (DPR), le volume urinaire (VU) et la clairance osmotique (C_{osm}) et la clairance de l'eau libre (C_{H_2O}). La somatostatine augmente l'excrétion fractionnelle du sodium et du phosphate tout en diminuant l'activité rénine plasmatique et l'excrétion urinaire de PGE₂, de dopamine, d'épinéphrine et d'autres facteurs vasoactifs. Les sous-types de récepteurs SSTR 2A et 2B sont présents chez le rongeur, mais une seule forme est présente chez l'homme.

vaso-actifs [60]. La somatostatine agit directement sur la fonction rénale au niveau cellulaire ; par exemple, elle inhibe la perméabilité à l'eau induite par la vasopressine des papilles de rats microperfusées [62] et la synthèse d'AMPc dans des cellules de tubes collecteurs de rein de rat en culture [63]. Elle inhibe la prolifération des cellules tubulaires rénales induite par l'EGFR [64], la prolifération induite par le sérum des cellules mésangiales de rat [65] et la contraction induite par l'ANG II de cellules mésangiales humaines cultivées [66-68].

La liaison de la somatostatine aux récepteurs sst2 inhibe l'adénylate cyclase et stimule la phospholipase C. La somatostatine inhibe la synthèse d'AMPc dans les cellules rénales de chien Madin-Darby (MDCK) et dans les tubes collecteurs médullaires et corticaux microdisséqués de rat et s'oppose aux effets de la vasopressine dans la vessie de crapaud et les tubes collecteurs de chien [69-72]. Dans les cellules épithéliales rénales de PKRAD, l'AMPc et les agonistes de l'adénylate cyclase tels que la sécrétine stimulent la prolifération cellulaire, tandis que la somatostatine a l'effet opposé [50, 73].

ÉTUDES PRÉCLINIQUES DES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

Pour évaluer si l'octréotide, un analogue de la somatostatine, pouvait être efficace dans le traitement des polykystoses hépatiques, Masyuk a choisi le rat PCK comme modèle animal de polykystose hépato-rénale [74]. Cette souche de rats, qui est affectée par la formation progressive de kystes hépatiques et rénaux, présente une mutation d'épissage spontanée (IVS35-S2S→T) du gène *Pkhd1*, un orthologue du gène humain *PKHD1*.

L'examen anatomopathologique du foie chez le rat PCK a révélé que : 1) les kystes se forment à partir des canaux biliaires intrahépatiques ; et 2) les cholangiocytes qui tapissent les kystes possèdent un phénotype spécifique à la maladie caractérisé par des cils courts et malformés qui n'expriment pas la fibrocystine, la protéine codée par le gène *Pkhd1*. Les effets du traitement par l'octréotide sur les taux d'AMPc et la vitesse de croissance et d'expansion des kystes dans des canaux biliaires de rat PCK isolés ont été évalués *in vitro*. Les effets en fonction du temps (4 à 16 semaines) et de la dose (10 µg et 100 µg par kg de poids corporel) du traitement par l'octréotide sur les taux d'AMPc, la formation de kystes hépatiques et rénaux et la masse fibreuse ont été étudiés *in vivo*. Chez le rat PCK, le traitement a diminué les taux d'AMPc intracellulaire et entraîné une diminution significative du volume des kystes hépatiques, des scores de fibrose hépatique et des index mitotiques. L'octréotide a diminué de 19 % le poids du rein, de 39 % le volume kystique rénal et de 35 % la fibrose rénale, mais n'a pas eu d'effet sur la fonction rénale. De plus, les effets de l'octréotide sur tous les paramètres mesurés dans les deux organes ont été temps- et dose-dépendants. Un traitement plus long et des doses plus élevées ont entraîné une diminution plus significative des taux d'AMPc, qui a été accompagnée d'une réduction plus importante du poids du foie et des reins, du volume kystique hépatique et rénal et de la fibrose [74].

ÉTUDES CLINIQUES DES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE DANS LA POLYKYSTOSE HÉPATO-RÉNALE

La première étude chez l'homme des analogues de la somatostatine dans la polykystose hépatique a été menée dans les années 1990 et n'a pas démontré de diminution de la croissance ou de la taille des kystes hépatiques après l'administration d'octréotide, mais les techniques d'imagerie n'étaient pas sensibles aux petites modifications du volume viscéral [75]. Ruggenenti et coll. ont observé que le volume rénal et la fonction rénale étaient stabilisés chez un patient atteint de PKRAD présentant un adénome hypophysaire traité pendant deux ans [76]. À la suite de cette observation, ils ont mené une étude croisée randomisée contrôlée contre placebo du traitement de 6 mois par la somatostatine à longue durée d'action (acétate d'octréotide injectable à libération prolongée, 40 mg par voie IM tous les 28 ± 5 jours) chez 12 patients présentant une PKRAD et ayant une créatininémie comprise entre 1,0 et 3,4 mg/dl (voir Tableau III). Chez les patients recevant la somatostatine,

l'augmentation du volume rénal total a été inférieure de 60 % à celle observée sous placebo (71 ± 107 ml versus 162 ± 114 ml) soit $2,2 \pm 3,7$ % par rapport à $5,9 \pm 5,4$ % ($P < 0,01$). Il y a eu également une tendance à une augmentation plus faible du volume kystique avec la somatostatine qu'avec le placebo ($+3,0$ % versus $+5,6$ %). Il a été observé une diminution non significative de 4,4 % du volume parenchymateux après le traitement par la somatostatine et une augmentation non significative de 2,5 % de celui-ci après l'administration du placebo. Une analyse post hoc du volume hépatique dans la même cohorte a montré que le volume hépatique avait diminué de 4,4 % pendant le traitement par l'octréotide tandis qu'il avait augmenté de 1,2 % dans le groupe placebo [77].

Van Keimpema a étudié 54 patients atteints de polykystose hépatique recevant le lanréotide (Somatuline®) (120 mg) ou un placebo pendant 24 semaines. Le volume hépatique moyen (critère d'évaluation principal) a diminué de 2,9 %, de 4 606 ml (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 545- 8 665) à 4 471 ml (IC à 95 % : 542 - 8 401 ml) dans le groupe traité par le lanréotide, par rapport à une augmentation de 1,6 % dans le groupe placebo ($P < 0,01$).

Nous avons randomisé 42 patients présentant une PKRAD et une PKHAD selon un rapport 2/1 pour recevoir l'acétate d'octréotide injectable LP (jusqu'à 40 mg tous les 28 ± 5 jours) ou le placebo pendant un an [78]. Le volume hépatique a diminué de $4,95 \pm 6,77$ % dans le groupe octréotide mais il est resté pratiquement identique ($+0,92 \pm 8,33$ % dans le groupe placebo) ($P = 0,048$). Chez les patients présentant une PKRAD, le volume rénal total est resté pratiquement identique ($-0,25 \pm 7,53$ % dans le groupe octréotide mais a augmenté de $+8,61 \pm 10,07$ % dans le groupe placebo) ($P = 0,045$). Les deux études randomisées en double aveugle contrôlées contre placebo ont également démontré que les analogues de la somatostatine amélioraient la perception de l'état de santé général [78, 79].

Van Keimpena a également étudié les effets de la somatostatine de courte durée d'action (acétate d'octréotide) 100 µg trois fois par jour chez 8 patients (PKRAD, $n = 7$; PKHAD, $n = 1$) et observé une diminution de 3,0 % du volume hépatique médian [79]. Bien que son administration soit fastidieuse, le schéma posologique en trois injections par jour est plus économique (15 800 \$ par an) que le traitement par l'acétate d'octréotide injectable LP 40 mg administré une fois par mois (injection LP), qui coûte 57 600 \$ par an aux États-Unis et par le lanréotide 60 mg, qui coûte environ 123 600 \$ par an. Les estimations financières sont fonction des programmes de santé et des remboursements. Elles ne sont donc qu'une indication pour évaluer les dépenses associées à ces traitements.

EFFETS DES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE SUR LE DFG

Dans notre étude, le DFG a diminué de 5,1 % chez les patients atteints de PKRAD versus 7,2 % dans le groupe placebo [78]. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Dans l'étude de Ruggenenti, le DFG n'a pas varié significativement avec le placebo ou l'acétate d'octréotide injectable LP et la créatininémie a augmenté pendant l'administration du placebo ou du traitement actif [76]. Van

Keimpema et coll. ont observé une légère diminution de la créatininémie chez les patients traités par le lanréotide par rapport au placebo, mais les cas de PKHAD n'étaient pas censurés dans leur analyse [79].

EFFETS INDÉSIRABLES

Les analogues de la somatostatine sont généralement bien tolérés, mais les patients atteints d'insuffisance rénale avancée ou dialysés n'étaient pas inclus car la demi-vie de l'acétate d'octréotide est prolongée chez ces patients [80]. En général, les deux médicaments ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale chronique avancée car ils pourraient induire une toxicité. Le lanréotide (Somatuline®) a été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique hémodialysés et une diminution de la clairance sérique totale et du volume initial de distribution du lanréotide a été observée après l'administration d'une dose de 7 µg/kg de lanréotide en bolus IV [81]. Les recommandations pour l'administration du produit britannique sous-cutané à libération prolongée administrée tous les 28 jours (Somatuline Autogel® ; Ipsen, Royaume-Uni) indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Pour une formulation similaire disponible aux États-Unis (Somatuline Depot® ; Tercica, États-Unis), il est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique modérée et sévère d'administrer une dose initiale de 60 mg au lieu de 90 mg en injection sous-cutanée profonde tous les 28 jours pendant 3 mois, puis d'adapter la posologie selon les besoins. Une autre formulation (Somatuline LA® ; Ipsen, Royaume-Uni) est généralement administrée par voie intramusculaire tous les 14 jours. Cela semble indiquer qu'il est nécessaire de surveiller la fonction rénale et hépatique et d'adapter l'intervalle posologique comme nécessaire.

Le traitement par la somatostatine a été bien toléré dans les trois études cliniques menées dans la polykystose et les effets indésirables ont été similaires avec les deux SRIF. Il n'y a pas eu d'événements indésirables graves et les effets indésirables les plus fréquents ont été : induration et douleur au site d'injection, diarrhée, selles claires, crampes abdominales, flatulences et météorisme, perte de poids et alopecie [76, 78, 79]. Nous avons observé que la fréquence de douleur et d'induration au site d'injection était plus faible lorsque c'était la même infirmière qui administrait les injections. Dans notre étude, un seul patient n'a pas pu tolérer le médicament en raison d'une perte de poids et d'une stéathorrhée et il est sorti de l'étude après un an. Dans l'étude du lanréotide, des suppléments pancréatiques étaient prescrits chez les patients qui développaient des selles claires et molles et une diarrhée (6/19) [79].

Dans l'étude de Ruggenti, un patient qui avait développé une lithiase biliaire asymptomatique a arrêté le médicament et reçu de l'acide ursodésoxycholique. Les analogues de la somatostatine diminuent la motilité de la vésicule biliaire, entraînant une lithiase biliaire ou une boue biliaire et une dilation des canaux biliaires [80, 82]. Aucune perturbation cliniquement significative des paramètres biologiques n'a été observée dans les trois études et si l'hyperglycémie est fréquente avec les analogues de la somatostatine, il n'y a pas eu de cas de survenue d'un diabète de novo [76, 78, 79]. La co-administration avec la ciclosporine peut diminuer les concentrations de ciclosporine [80].

Les analogues de la somatostatine doivent être conservés entre 2 et 8 °C. Pour l'injection des formulations LP, il est recommandé d'utiliser une aiguille 19G 40 mm pour éviter une coagulation dans l'aiguille. Le médicament est administré en injection IM profonde et ne doit être reconstitué qu'immédiatement avant l'administration. La mise en solution se fait par rotation douce, sans agitation forte, suivie d'une injection immédiate.

QU'AVONS-NOUS APPRIS DES ÉTUDES CLINIQUES DES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE DANS LA POLYKYSTOSE AUTOSOMIQUE DOMINANTE HÉPATIQUE ET RÉNALE ?

Trois études cliniques ont démontré l'efficacité d'un traitement de courte durée (6 à 12 mois) pour réduire le volume hépatique et rénal [76, 78, 79]. On ne sait pas si la réponse sera maintenue chez les patients recevant un traitement à long terme. Trois groupes évaluent actuellement les effets à long terme des analogues de la somatostatine dans la polykystose hépatique dans des études en ouvert (Ruggenenti, Bergamo ; Hogan, Mayo Clinic et Van Keimpema, Université de Radboud). Une autre étude est menée actuellement pour évaluer les effets combinés sur un an de l'évérolimus et de l'acétate d'octréotide injectable LP dans la polykystose hépatique (NCT01157858). Jusqu'à présent, l'évérolimus en monothérapie ne s'est pas révélé efficace dans le traitement de la polykystose rénale, mais une étude rétrospective a montré que le sirolimus était efficace pour diminuer le volume hépatique [34, 83]. Des agonistes des récepteurs de la somatostatine non peptidiques sont actuellement en premières phases de développement ou évalués dans des études précliniques pour d'autres indications thérapeutiques [84].

CONCLUSION

Les analogues de la somatostatine peuvent être des traitements efficaces dans la PKH sur la base de plusieurs mécanismes : 1) en diminuant la libération d'hormones intestinales, y compris de sécrétine ; 2) par réduction directe de la synthèse d'AMPc induite par la sécrétine au niveau cellulaire par l'intermédiaire des récepteurs sst ; 3) par inhibition de la synthèse d'AMPc induite par la vasopressine ; et 4) par inhibition de l'expression d'IGF-1, de VEGF et d'autres facteurs de croissance kystogènes. Trois études indépendantes mais de petite taille et de durée relativement courte ont démontré leur efficacité pour réduire le volume hépatique et rénal dans la PKRAD et la PKHAD, ce qui a impact sur la morbidité totale associée à la maladie [76, 78, 79]. Des études multicentriques ayant une puissance statistique adéquate et une durée de suivi suffisante sont nécessaires pour déterminer si les effets des médicaments sur le volume rénal et hépatique sont cumulatifs et maintenus et capables de protéger la fonction rénale. D'autres études précliniques et cliniques sont également nécessaires pour déterminer quelles sous-classes spécifiques de récepteurs sst jouent un rôle important pour ces effets.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell*, 1994, *77* : 881-894.
2. MOCHIZUKI T, WU G, HAYASHI T et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science*, 1996, *272* : 1339-1342.
3. LI A, DAVILA S, FURU L et al. Mutations in PRKCSH cause isolated autosomal dominant polycystic liver disease. *Am J Hum Genet*, 2003, *72* : 691-703.
4. DAVILA S, FURU L, GHARAVI AG et al. Mutations in SEC63 cause autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet*, 2004, *36* : 575-577.
5. EVERSON GT, TAYLOR MR, DOCTOR RB. Polycystic disease of the liver. *Hepatology*, 2004, *40* : 774-782.
6. KARHUNEN P, TENHU M. Adult polycystic liver and kidney diseases are separate entities. *Clin Genet*, 1986, *30* : 29-37.
7. PARFREY PS, BEAR JC, MORGAN J et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 1990, *323* : 1085-1090.
8. HATEBOER N, V DIJK MA, BOGDANOVA N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet*, 1999, *353* : 103-107.
9. RAVINE D, WALKER RG, GIBSON RN et al. Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, 1992, *340* : 1330-1333.
10. D'ALESSIO C, FERNANDEZ F, TROMBETTA ES et al. Genetic evidence for the heterodimeric structure of glucosidase II. The effect of disrupting the subunit-encoding genes on glycoprotein folding. *J Biol Chem*, 1999, *274* : 25899-25905.
11. SHAOUL E, REICHSLOTKY R, BERMAN B et al. Fibroblast growth-factor receptors display both common and distinct signaling pathways. *Oncogene*, 1995, *10* : 1553-1561.
12. GOH KC, LIM YP, ONG SH et al. Identification of p90, a prominent tyrosine-phosphorylated protein in fibroblast growth factor-stimulated cells, as 80K-H. *J Biol Chem*, 1996, *271* : 5832-5838.
13. DRENTH JPH, TE MORSCH RHM, SMINK R et al. Germline mutations in PRKCSH are associated with autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet*, 2003, *33* : 345-347.
14. BAE KT, ZHU F, CHAPMAN AB et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease : the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, *1* : 64-69.
15. PERRONE RD, RUTHAZER R, TERRIN NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease : contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis*, 2001, *38* : 777-784.
16. QUE F, NAGORNEY DM, GROSS JB Jr et al. Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease. *Gastroenterology*, 1995, *108* : 487-494.
17. SCHNELLDORFER T, TORRES VE, ZAKARIA S et al. Polycystic liver disease : a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg*, 2009, *250* : 112-118.
18. GIGOT JF, JADOU L, QUE F et al. Adult polycystic liver disease : is fenestration the most adequate operation for long-term management? *Ann Surg*, 1997, *225* : 286-294.
19. ROBINSON TN, STIEGMANN GV, EVERSON GT. Laparoscopic palliation of polycystic liver disease. *Surg Endosc*, 2005, *19* : 130-132.
20. LANG H, VON WOELLWARTH J, OLDFAFER KJ et al. Liver transplantation in patients with polycystic liver disease. *Transplant Proc*, 1997, *29* : 2832-2833.
21. KABBELI M, SAUVANET A, CHAUVEAU D et al. Laparoscopic fenestration in polycystic liver disease. *Br J Surg*, 1996, *83* : 1697-1701.
22. PARK HC, KIM CW, RO H et al. Transcatheter arterial embolization therapy for a massive polycystic liver in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Journal of Korean medical science* 2009, *24* : 57-61.
23. KIRCHNER GL, RIFAI K, CANTZ T et al. Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation. *Liver Transpl*, 2006, *12* : 1268-1277.

24. EVERSON GT, HELMKE SM, DOCTOR B. Advances in management of polycystic liver disease. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*, 2008, 2 : 563-576.
25. UENO T, BARRI YM, NETTO GJ et al. Liver and kidney transplantation for polycystic liver and kidney-renal function and outcome. *Transplantation*, 2006, 82 : 501-507.
26. VAN KEIMPEMA L, DE KONING DB, VAN HOEK B et al. Patients with isolated polycystic liver disease referred to liver centres : clinical characterization of 137 cases. *Liver Int*, 2011, 31 : 92-98.
27. KLUPP J, BECHSTEIN WO, LOBECK H et al. Orthotopic liver transplantation in therapy of advanced polycystic liver disease. *Chirurg*, 1996, 67 : 515-521.
28. WASHBURN WK, JOHNSON LB, LEWIS WD et al. Liver transplantation for adult polycystic liver disease. *Liver Transpl Surg*, 1996, 2 : 17-22.
29. WALLACE DP, GRANTHAM JJ, SULLIVAN LP. Chloride and fluid secretion by cultured human polycystic kidney cells. *Kidney Int*, 1996, 50 : 1327-1336.
30. GRANTHAM JJ, YE M, GATTONE VH, 2nd et al. In vitro fluid secretion by epithelium from polycystic kidneys. *J Clin Invest*, 1995, 95 : 195-202.
31. BANALES JM, MASYUK TV, BOGERT PS et al. Hepatic Cystogenesis Is Associated with Abnormal Expression and Location of Ion Transporters and Water Channels in an Animal Model of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Am J Pathol*, 2008, 173 : 1637-1646.
32. NICHOLS MT, GIDEY E, MATZAKOS T et al. Secretion of cytokines and growth factors into autosomal dominant polycystic kidney disease liver cyst fluid. *Hepatology*, 2004, 40 : 836-846.
33. BRODSKY KS, McWILLIAMS RR, AMURA CR et al. Liver cyst cytokines promote endothelial cell proliferation and development. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009, 234 : 1155-1165.
34. QIAN Q, DU H, KING BF et al. Sirolimus Reduces Polycystic Liver Volume in ADPKD Patients. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19 : 631-638.
35. SPIRLI C, OKOLICSANYI S, FIOROTTO R et al. Mammalian target of rapamycin regulates vascular endothelial growth factor-dependent liver cyst growth in polycystin-2-defective mice. *Hepatology*, 51 : 1778-1788.
36. BRAZEAU P, VALE W, BURGUS R et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 1973, 179 : 77-79.
37. BURGUS R, LING N, BUTCHER M et al. Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1973, 70 : 684-688.
38. RIVIER JE. Somatostatin. Total solid phase synthesis. *J Am Chem Soc*, 1974, 96 : 2986-2992.
39. GUILLEMIN R, GERICH JE. Somatostatin : physiological and clinical significance. *Annu Rev Med*, 1976, 27 : 379-388.
40. PRADAYROL L, JORNVAL L, MUTT V et al. N-terminally extended somatostatin : the primary structure of somatostatin-28. *FEBS Lett*, 1980, 109 : 55-58.
41. CERVIA D, BAGNOLI P. An update on somatostatin receptor signaling in native systems and new insights on their pathophysiology. *Pharmacol Ther*, 2007, 116 : 322-341.
42. HOYER D, BELL GI, BERELOWITZ M et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 1995, 16 : 86-88.
43. LAMBERTS SW, VAN DER LELY AJ, DE HERDER WW et al. Octreotide. *N Engl J Med*, 1996, 334 : 246-254.
44. PATEL YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*, 1999, 20 : 157-198.
45. PYRONNET S, BOUSQUET C, NAJIB S et al. Antitumor effects of somatostatin. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 286 : 230-237.
46. EGLER RM. Emerging concepts in GPCR function - The influence of cell phenotype on GPCR pharmacology. *Proc West Pharmacol Soc*, 2005, 48 : 31-34.
47. MOLLER LN, STIDSEN CE, HARTMANN B et al. Somatostatin receptors. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1616 : 1-84.
48. FROIDEVAUX S, EBERLE AN. Somatostatin analogs and radiopeptides in cancer therapy. *Biopolymers*, 2002, 66 : 161-183.
49. LI JP, LEE KY, CHANG TM et al. MEK inhibits secretin release and pancreatic secretion : roles of secretin-releasing peptide and somatostatin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280 : G890-896.

50. CHU JYS, CHENG CYY, LEE VHY et al. Secretin and body fluid homeostasis. *Kidney Int*, 2010.
51. GONG AY, TIETZ PS, MUFF MA et al. Somatostatin stimulates ductal bile absorption and inhibits ductal bile secretion in mice via SSTR2 on cholangiocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284 : C1205-1214.
52. TIETZ PS, HOLMAN RT, MILLER LJ et al. Isolation and characterization of rat cholangiocyte vesicles enriched in apical or basolateral plasma membrane domains. *Biochemistry*, 1995, 34 : 15436-15443.
53. FERJOUX G, BOUSQUET C, CORDELIER P et al. Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation. *J Physiol Paris*, 2000, 94 : 205-210.
54. SERRI O, BRAZEAU P, KACHRA Z et al. Octreotide inhibits insulin-like growth factor-I hepatic gene expression in the hypophysectomized rat : evidence for a direct and indirect mechanism of action. *Endocrinology*, 1992, 130 : 1816-1821.
55. MARINELLI RA, PHAM L, AGRE P et al. Secretin promotes osmotic water transport in rat cholangiocytes by increasing aquaporin-1 water channels in plasma membrane. Evidence for a secretin-induced vesicular translocation of aquaporin-1. *J Biol Chem*, 1997, 272 : 12984-12988.
56. EVERSON GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc*, 1990, 65 : 1020-1025.
57. PERRONE RD, GRUBMAN SA, MURRAY SL et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease decreases anion exchanger activity. *Am J Physiol*, 1997, 272 : C1748-1756.
58. ALVARO D, ONORI P, ALPINI G et al. Morphological and functional features of hepatic cyst epithelium in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Pathol*, 2008, 172 : 321-332.
59. YAMADA Y, POST SR, WANG K et al. Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89 : 251-255.
60. TULASSAY T, TULASSAY Z, RASCHER W et al. Effect of somatostatin on kidney function and vasoactive hormone systems in health subjects. *Klin Wochenschr*, 1991, 69 : 486-490.
61. VORA JP, OWENS DR, RYDER R et al. Effect of somatostatin on renal function. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 292 : 1701-1702.
62. RAY C, CARNEY S, MORGAN T et al. Somatostatin as a modulator of distal nephron water permeability. *Clin Sci (Lond)*, 1993, 84 : 455-460.
63. ISHIKAWA S, SAITO T, KUZUYA T. Reversal of somatostatin inhibition of AVP-induced cAMP by pertussis toxin. *Kidney Int*, 1988, 33 : 536-542.
64. BALSTER DA, O'DORISIO MS, SUMMERS MA et al. Segmental expression of somatostatin receptor subtypes ss1 and ss2 in tubules and glomeruli of human kidney. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 2001, 280 : F457-F465.
65. RUIZ-TORRES P, LUCIO FJ, GONZALEZ-RUBIO M et al. A dual effect of somatostatin on the proliferation of cultured rat mesangial cells. *Biochem Biophys Res Com*, 1993, 195 : 1057-1062.
66. GARCIA-ESCRIBANO C, DIEZ-MARQUES ML, GONZALEZ-RUBIO M et al. Somatostatin antagonizes angiotensin II effects on mesangial cell contraction and glomerular filtration. *Kidney Int*, 1993, 43 : 324-333.
67. DIEZ-MARQUES ML, GARCIA-ESCRIBANO C, MEDINA J et al. Effects of somatostatin on cultured human mesangial cells. *Endocrinology*, 1995, 136 : 3444-3451.
68. GARCIA-ESCRIBANO C, DIEZ-MARQUES ML, MEDINA-ALONSO J et al. Somatostatin activates particulate guanylate cyclase in cultured rat mesangial cells. *Kidney Int*, 1994, 46 : 1611-1615.
69. MOUNTOKALAKIS T, LEVY M. Effect of somatostatin on renal water handling in the dog. *Can J Physiol Pharmacol*, 1982, 60 : 655-664.
70. FRIEDLANDER G, AMIEL C. Somatostatin and alpha 2-adrenergic agonists selectively inhibit vasopressin-induced cyclic AMP accumulation in MDCK cells. *FEBS Lett*, 1986, 198 : 38-42.
71. WINKLER SN, TORIKAI S, LEVINE BS et al. Effect of somatostatin on vasopressin-induced antidiuresis and renal cyclic AMP of rats. *Miner Electrolyte Metab*, 1982, 7 : 8-14.
72. FORREST JN Jr, REICHLIN S, GOODMAN DB. Somatostatin : an endogenous peptide in the toad urinary bladder inhibits vasopressin-stimulated water flow. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1980, 77 : 4984-4987.

73. BELIBI FA, REIF G, WALLACE DP et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int*, 2004, *66* : 964-973.
74. MASYUK TV, MASYUK AI, TORRES VE et al. Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology*, 2007, *132* : 1104-1116.
75. CHAUVEAU D, MARTINEZ F, GRUNFELD JP. Evaluation of octreotide in massive polycystic liver disease. *Proceedings of Twelfth International Congress of Nephrology* 1993.
76. RUGGENENTI P, REMUZZI A, ONDEI P et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2005, *68* : 206-216.
77. CAROLI A, ANTIGA L, CAFARO M et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD : effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol*, *5* : 783-789.
78. HOGAN MC, MASYUK TV, PAGE LJ et al. Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *J Am Soc Nephrol*, *21* : 1052-1061.
79. VAN KEIMPEMA L, NEVENS F, VANSLEMBROUCK R et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2009, *137* : 1661-1668, e1661-1662.
80. Octreotide LAR Depot prescribing information. *In* : Novartis Prescribing Information, edited by Novartis, Investigator brochure.
81. BARBANOJ M, ANTONIOJAO R, MORTE A et al. Pharmacokinetics of the somatostatin analog lanreotide in patients with severe chronic renal insufficiency[ast]. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, *66* : 485-491.
82. REDFERN JS, FORTUNER WJ, 2nd. Octreotide-associated biliary tract dysfunction and gallstone formation : pathophysiology and management. *Am J Gastroenterol*, 1995, *90* : 1042-1052.
83. WALZ G, BUDDER K, MANNA M et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 2010, *363* : 830-840.
84. SONG W, QINGMO L, DUANFANG L. Nonpeptide somatostatin analogs : recent advances in its application and research. *Journal of Medical Colleges of PLA*, 2008, *23* : 364-376.
85. BHANDARI S, WATSON N, LONG E et al. Expression of somatostatin and somatostatin receptor subtypes 1-5 in human normal and diseased kidney. *J Histochem Cytochem*, 2008, *56* : 733-743.
86. BATES CM, KEGG H, GRADY S. Expression of somatostatin in the adult and developing mouse kidney. *Kidney Int*, 2004, *66* : 1785-1793.
87. BATES CM, KEGG H, GRADY S. Expression of somatostatin receptors 1 and 2 in the adult mouse kidney. *Regul Pept*, 2004, *119* : 11-20.
88. KUROKAWA K, APONTE GW, FUJIBAYASHI S et al. Somatostatin-like immunoreactivity in the glomerulus of rat kidney. *Kidney Int*, 1983, *24* : 754-757.
89. BRUNO J, XU Y, SONG J et al. Tissue distribution of somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid in the rat. *Endocrinology*, 1993, *133* : 2561-2567.
90. KIMURA N, SCHINDLER M, KASAI N et al. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor type 2A in rat and human tissues. *Endoc J*, 2001, *48* : 95-102.
91. ROHRER L, RAULF F, BRUNS C et al. Cloning and characterization of a fourth human somatostatin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, *90* : 4196-4200.
92. TURMAN MA, O'DORISIO MS, O'DORISIO TM et al. Somatostatin expression in human renal cortex and mesangial cells. *Regul Pept*, 1997, *68* : 15-21.
93. TURMAN MA, APPLE CA. Human proximal tubular epithelial cells express somatostatin : regulation by growth factors and cAMP. *Am J Physiol*, 1998, *274* : F1095-1101.
94. TANIYAMA Y, SUZUKI T, MIKAMI Y et al. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human : an immunohistochemical study. *Endoc J*, 2005, *52* : 605-611.
95. MELMED S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*, 2009, *119* : 3189-3202.
96. BEN-SHLOMO A, ZHOU C, PICHURIN O et al. Constitutive somatostatin receptor activity determines tonic pituitary cell response. *Mol Endocrinol*, 2009, *23* : 337-348.
97. BEN-SHLOMO A, WAWROWSKY KA, PROEKT I et al. Somatostatin receptor type 5 modulates somatostatin receptor type 2 regulation of adrenocorticotropin secretion. *J Biol Chem*, 2005, *280* : 24011-24021.
98. MELMED S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis : the plastic pituitary. *J Clin Invest*, 2003, *112* : 1603-1618.

-
99. VAN KEIMPEMA L, DE MAN RA, DRENTH JP. Somatostatin analogues reduce liver volume in polycystic liver disease. *Gut*, 2008, 57 : 1338-1339.
 100. VAN KEIMPEMA L, DRENTH JP. Effect of octreotide on polycystic liver volume. *Liver Int*, 2010, 30 : 633-634.
 101. PECES R, CUESTA-LOPEZ E, PECES C et al. Octreotide reduces hepatic, renal and breast cystic volume in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, 2010 May 7. [Epub ahead of print]