# IMPact de la stimulation chronique dopaminergique par la ROtigotine sur la fonction VasculairE chez des patients atteints de PolyKystose rénale autosomique Dominante (IMPROVE-PKD)

Audrey Dumont[1,2,4], Mouad Hamzaoui[2,3], Dominique Bertrand[2], Mélanie Hanoy[2], Ludivine Lebourg[2], Frank Le Roy[2], Mathilde Lemoine[2], Steven Grangé[2], Stéphane Edet[2], Charlotte Laurent[2], Dominique Guerrot[2,3] et Jérémy Bellien[1,3,4]

[1]Service de Pharmacologie, CHU de Rouen, France [2]Service de Néphrologie, CHU de Rouen, France [3]INSERM U1096, Université de Normandie, Rouen, France [4]INSERM CIC-CRB 1404, CHU de Rouen, France.
**Contact:** audrey.dumont@chu-rouen.fr

## Introduction

La présence de polycystines anormales sur les cils de la membrane des cellules endothéliales entraine une altération de la mécanotransduction qui joue un rôle majeur dans le développement précoce de l'hypertension artérielle et des complications cardiovasculaires chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) [1].

La stimulation des récepteurs dopaminergiques (DR) de type 5 sur les cils des cellules endothéliales permettrait de restaurer la mécanosensibilité de ces cellules [2].

**Objectif de l'étude :** Evaluer l'impact de la stimulation chronique dopaminergique par la rotigotine sur la fonction endothéliale ainsi que l'hémodynamique périphérique et centrale chez les patients atteints de PKRAD.

## Matériel et méthodes

**Etude :** Randomisée, prospective, contrôlée en simple aveugle.

**Population :** Patients atteints de PKRAD contrôles (n=10), patients atteints de PKRAD recevant des patchs transdermiques de rotigotine à la dose de 2 mg/24h (n=9) et 4 mg/24h (n=10).

**Paramètres :** La fonction vasculaire est évaluée à J0 (V2), J7 (V3) et M2 (V4). La fonction endothéliale a été évaluée par la mesure de la dilatation endothélium-dépendante en réponse à l'augmentation soutenue du débit sanguin en réponse au chauffage cutané distal (34 à 44°C) par échographie haute-résolution. Le dosage des nitrites (biomarqueurs de la biodisponibilité du NO) a été réalisé sur des prélèvements sanguins effectués à 34°C et 44°C et les dosages d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique), de MCP-1, copeptine et d'aquaporine-2 sur des prélèvements urinaires. La pression artérielle humérale a été mesurée par oscillométrie et les pressions centrales ainsi que la vitesse d'onde de pouls carotido-fémorale, indicateur de la rigidité aortique, par tonométrie d'aplanation.

## Résultats

### Amélioration du couplage cardiocirculatoire avec la rotigotine à 4 mg/24h

| Paramètres | Contrôle | Rotigotine 2 mg/24h | Rotigotine 4 mg/24h | p |
|---|---|---|---|---|
| **Age (années)** | 40,6+/-10,4 | 38+/-10,7 | 35,6+/-13,1 | 0,68 |
| **Sexe masculin** | 6 (60%) | 4 (44.4%) | 2 (20%) | 0,187 |
| **IMC (kg/m²)** | 25+/-3,1 | 23,3+/-3,6 | 23,4+/-3,9 | 0,412 |
| **Tabagisme** | | | | 1 |
| **Oui** | 2 (20%) | 1 (11,1%) | 1 (10%) | |
| **Non** | 8 (80%) | 8 (88,9%) | 9 (90%) | |
| **Hypertension** | | | | 0,402 |
| **Oui** | 7 (70%) | 5 (55%) | 4 (40%) | |
| **Non** | 3 (30%) | 4 (45%) | 6 (60%) | |
| **Diabète** | | | | 0,374 |
| **Oui** | 0 | 0 | 1 (10%) | |
| **Non** | 10 (100%) | 9 (100%) | 9 (90%) | |
| **Dyslipidémie** | | | | 0,75 |
| **Oui** | 1 (10%) | 0 | 2 (20%) | |
| **Non** | 9 (90%) | 9 (100%) | 8 (80%) | |
| **PAS (mmHg)** | 129 (±9) | 129 (±7) | 126 (±7) | 0,392 |
| **PAD (mmHg)** | 83 (±5) | 84 (±4) | 84 (±6) | 0,814 |
| **FC (bpm)** | 65 (±12) | 63 (± 5) | 79 (±14) | 0,014* |

| Paramètres | Contrôle | Rotigotine 2 mg/24 h | Rotigotine 4 mg/24h | p |
|---|---|---|---|---|
| **Urée (mmol/L)** | | | | |
| **V2** | 7,0 (±2,4) | 5,7 (±1,4) | 5,3 (±2,4) | 0,399 |
| **V3** | 6,8 (±2,0) | 5,8 (±1,3) | 5,2 (±1,9) | |
| **V4** | 7,3 (±2,2) | 5,4 (±0,9) | 5,2 (±2,4) | |
| **Créatinine (µmol/l)** | | | | |
| **V2** | 99,1 (±30,5) | 81,8 (±15,5) | 76,4 (±21,7) | 0,172 |
| **V3** | 107,9 (±31,0) | 80,7 (±17,3) | 74,4 (±20,5) | |
| **V4** | 103,9(±34,5) | 81,4 (±18,9) | 75,7 (±21,5) | |
| **DFG en CKD-EPI (ml/min/1.73m²)** | | | | |
| **V2** | 86,0 (±32,2) | 93,1 (±17,4) | 97,1 (±27,4) | 0,239 |
| **V3** | 73,6 (±27,3) | 94,8 (±19,3) | 99,2 (±27,2) | |
| **V4** | 76,6 (±28,0) | 92,5 (±17,6) | 95,9 (±27,4) | |
| **Protéinurie/créatininurie (g/g)** | | | | |
| **V2** | 0,14 (±0,1) | 0,11 (±0,1) | 0,10 (±0,7) | 0,322 |
| **V3** | 0,12 (±0,06) | 0,08 (±0,06) | 0,13 (±0,1) | |
| **V4** | 0,07 (±0,05) | 0,07 (±0,04) | 0,11 (±0,08) | |

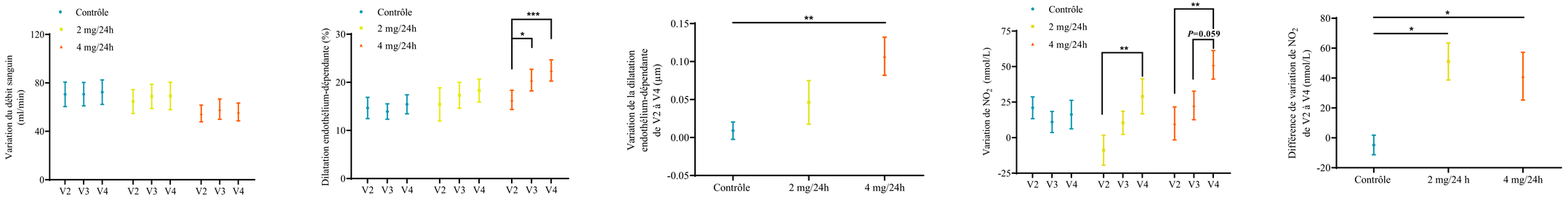
| Paramètres | Contrôle | Rotigotine 2 mg/24h | Rotigotine 4 mg/24h | p |
|---|---|---|---|---|
| **PAS périphérique (%)** | -1,50 (±12,08) | -0,38 (±11,13) | -5,30 (± 6,73) | 0,503 |
| **PAD périphérique (%)** | -3,60 (±7,14) | 0,12 (±6,66) | -0,20 (±8,07) | 0,709 |
| **PAS centrale (%)** | -0,90 (±10,25) | 0,62 (±11,78) | -5,80 (± 7,04) | 0,363 |
| **VOP carotido-fémorale (%)** | -0,33 (±0,48) | 0,07 (±0,49) | -0,14 (±0,76) | 0,28 |
| **P2/P1 aortique (%)** | 5,70 (±14,11) | 2,25 (±16,87) | -12,60 (±15,68) | 0,02* |
| **HR 75 (%)** | 3,33 (± 6,12) | 2,38 (±10,72) | -4,20 (± 4,76) | 0,03* |
| **AP/PP aortique (%)** | 3,30 (± 9,30) | 1,25 (±12,04) | -9,10 (±12,40) | 0,025* |

***Paramètres de base et évolution des paramètres rénaux et hémodynamiques en 2 mois dans le groupe contrôle et les groupes rotigotine (2 mg/24h et 4 mg/24h)***

*bpm: battements par minute, HR75: index d'augmentation ajusté à une fréquence cardiaque de 75 bpm, IMC: indice de masse corporelle, P1: premier pic systolique, P2: deuxième pic systolique, PAD: pression artérielle diastolique, PAS: pression artérielle systolique.*
*Moyenne+/-écart-type. *p < 0,05, **p<0,01.*

# Résultats

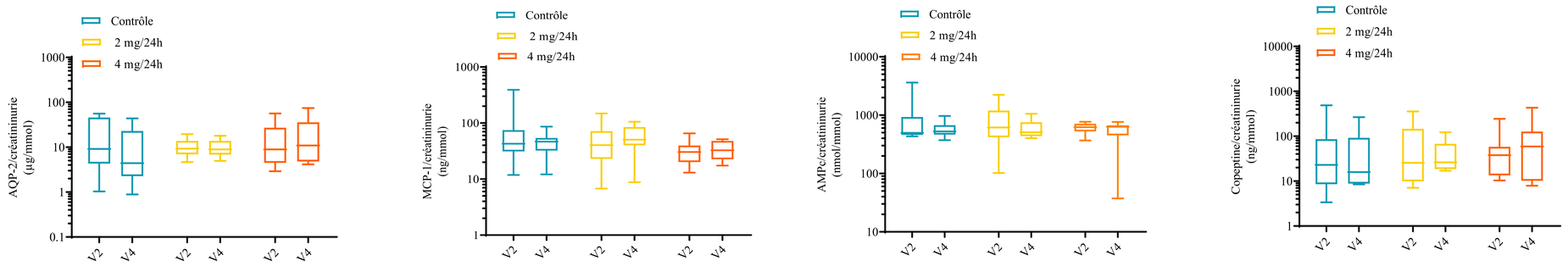
## Amélioration de la dilatation endothelium-dépendante par la rotigotine à 4 mg/24h par augmentation de la biodisponibilité du NO




***Effets de la rotigotine sur la variation du débit sanguin radial, la dilatation endothelium-dépendante et la libération de NO en réponse au chauffage cutané distal dans le groupe contrôle et les groupes rotigotine (2 mg/24h et 4 mg/24h) en deux mois***

*Moyenne+/-écart-type, *p < 0,05.**p<0,01*

## Aucun effet de la rotigotine sur les biomarqueurs urinaires de la PKRAD




***Concentrations urinaires d'AQP-2, de MCP-1, d'AMPc et de copeptine dans le groupe contrôle et les groupes rotigotine (2 mg/24h et 4 mg/24h) de V2 à V4***

*Médiane, IQR et 10-90ème percentiles*

# Conclusion

**En permettant la restauration de la liberation de NO et de la fonction endothéliale, la rotigotine à 4 mg/24h représente une nouvelle approche pharmacologique dans le traitement des complications cardiovasculaires de la PKRAD.**

# Références


[1] Hamzaoui M, Lamy G, Bellien J, Guerrot D. Cardiovascular disorders in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Ther. 2021;17(1):18-29.

[2] Abdul-Majeed S, Nauli SM. Dopamine receptor type 5 in the primary cilia has dual chemo-and mechano-sensory roles. Hypertension. 2011;58(2):325-331.