

# QUOI DE NEUF DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE ?

■ Pr Dominique CHAUVEAU,  
Service de Néphrologie et Immunologie Clinique,  
Hôpital de Rangueil,  
TOULOUSE.

Chers Amis de l'AIRG

*J'ai hésité un instant lorsque le Rédacteur en chef de Néphrogène m'a demandé tout à trac il y a une dizaine de jours une mise au point sur ce thème. En effet, deux contributions récentes du Docteur Bertrand Knebelmann puis du Docteur Dominique Joly ont résumé pour les lecteurs de Néphrogène les perspectives de traitement qui s'amorcent dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) pour s'opposer à la croissance des kystes rénaux, et peut-être retarder la survenue de l'insuffisance rénale. Vous retrouverez leurs contributions dans les N°36 et N°38 du journal, publiés respectivement en 2003 et en 2004.*

*L'intervalle écoulé est bien trop bref pour que j'aie aujourd'hui à vous livrer des informations innovantes sur ce thème, mais il est exact que des essais thérapeutiques sont en cours d'élaboration avec ces antagonistes des récepteurs V2 de l'hormone anti-diurétique dont parlait D. Joly dans son article. A ce sujet, quelques clarifications sémantiques : hormone anti-diurétique, récepteur V2, antagoniste, que signifient ces termes ?*

● *L'hormone anti-diurétique, produite dans le cerveau, agit dans le rein en s'opposant à l'élimination de l'eau d'où son nom "anti-diurétique" : bref, en présence d'hormone anti-diurétique, nous "pissons" moins ; à l'inverse, en l'absence complète d'hormone anti-diurétique, la quantité d'urine émise est abondante, et peut atteindre 10 à 12 litres par jour !*

● *Les récepteurs V2 : l'hormone agit dans le rein en se fixant à ces récepteurs "V2". Toutes les hormones de l'organisme agissent à distance du lieu où elles sont fabriquées en se fixant sur des récepteurs. Hormone et récepteur forment un couple, comme une clé et sa serrure : chaque hormone a son récepteur, quelques hormones ont plusieurs récepteurs (plusieurs serrures). C'est le cas de l'hormone anti-diurétique qui compte deux récepteurs distincts, V1 situé sur les vaisseaux et V2 dans le rein*



*(voir le schéma p 18 et 19). Lorsque l'hormone anti-diurétique se fixe à un récepteur rénal V2, on constate dans la cellule rénale une augmentation d'un messenger localisé dans la cellule, l'AMP cyclique (AMPC).*

● *L'AMPC : son rôle normal est d'ouvrir à l'autre extrémité des cellules rénales des canaux à eau ou "aquaporines" par lesquels l'eau qui circule dans les tubes rénaux est retenue.*

*Voilà ce qui peut-être résumé du fonctionnement du rein normal. Les reins des sujets ayant une polykystose rénale sont quant à eux très riches en AMPC. Celui-ci a deux autres propriétés singulières : il facilite la multiplication des cellules qui tapissent la paroi des kystes ; et il augmente la sécrétion du liquide qui est dans les kystes. En conséquence, l'AMPC contribue probablement à la croissance progressive des kystes.*

● *Un antagoniste : c'est une molécule qui se fixe sur un récepteur à la place de l'hormone, sans être douée des effets de cette dernière. En conséquence, il empêche l'action de l'hormone – la clé n'accède pas à la serrure. Les antagonistes d'hormones (ou anti-hormones) sont d'utilisation fréquente dans les maladies rénales. On peut citer par exemple puisqu'ils sont utilisés très fréquemment dans le traitement de l'hypertension artérielle, les bêta-bloquants, ou encore les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (irbésartan-Aprove®, ou losartan-Cozar® pour évoquer deux d'entre eux), ou un anti-aldo stérone (spironolactone Aldactoné®). Tous ces médicaments sont des anti-hormones.*

## Quoi de neuf dans le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante ?

### Qu'attendre d'un antagoniste des récepteurs V2 ?

- Dans un rein normal, qu'il augmente la quantité totale d'eau éliminée. Cette voie de traitement a été utilisée pour s'opposer à des maladies du cœur ou du foie aboutissant à une rétention d'eau par l'organisme. On parle d'un effet "aquarétique". Au moins deux laboratoires pharmaceutiques ont développé de tels antagonistes qui sont efficaces et bien tolérés en utilisation brève (quelques jours) ou semi-longue (quelques mois).
- Dans les reins de PKRAD, le même type d'effet "aquarétique" est attendu ; parallèlement, un ralentissement de la croissance des kystes peut être escompté. Cet espoir est d'autant plus fondé que l'un des antagonistes testé freine remarquablement la croissance des kystes chez des souris ou des rats ayant une polykystose rénale.

En résumé, les conditions sont réunies pour tester l'efficacité de cette première piste de traitement dans la polykystose dominante. Il reste à choisir la dose de l'antagoniste à tester. Et à évaluer l'efficacité des produits. La route est longue, mais une première direction est fixée...

### En attendant, que faire ?

J'ai choisi de revenir sur un aspect souvent négligé du traitement des complications des kystes : les douleurs. Je ne dirai rien ici des douleurs aiguës de la PKRAD qui surviennent par exemple à l'occasion de la migration d'un calcul (colique néphrétique), d'un saignement dans un kyste (hémorragie) ou d'une infection d'un rein : leur traitement, à défaut d'être toujours efficace, est bien codifié.

### La douleur chronique ou la pesanteur liée aux volumes des kystes

Tout autres sont les douleurs chroniques, ou la gêne issue d'un kyste ou d'un groupe de kystes très volumineux. Ces douleurs sont généralement attribuées à la distension de la "capsule" qui enveloppe le rein et contient des ramifications nerveuses. Parfois c'est un kyste qui vient se coincer sous les côtes et provoque une gêne à chaque

inspiration. Trois étapes de traitement médicamenteux peuvent être proposées aux patients très gênés, dans l'ordre suivant :

- l'usage de paracétamol : de 2 à 4 grammes par jour chez l'adulte, selon sa corpulence et l'intensité de la douleur ;
- le recours à un antalgique incluant un opiacé faible : codéine, dextropropoxyphène (Diantalvic® ou Propofan®) ou tramadol (Topalgic® ou Contramal®) ;
- en dernier recours, l'usage d'analgésiques morphiniques a été proposé dans deux ou trois articles récemment parus aux Etats-Unis sous la plume de médecins davantage spécialistes de la douleur que des maladies rénales. Ce traitement doit être préférentiellement réservé aux douleurs aiguës. Evitez aussi l'emploi durable d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Chez quelques patients dont la gêne est nettement liée à un ou deux kystes "dominants", c'est-à-dire dont la taille est nettement supérieure à celle des autres kystes - quelques uns peuvent atteindre en effet la taille d'un pamplemousse - ou dont la localisation est particulièrement gênante, un traitement ciblé peut être proposé. Ceci ne s'envisage que si le retentissement de la douleur ou de la gêne handicape la vie quotidienne. En premier lieu, une évacuation du liquide du kyste peut être proposée : après une anesthésie locale, le kyste est ponctionné à travers la peau à l'aide d'une aiguille fine, et le liquide qu'il contient est aspiré. Ensuite, pour empêcher définitivement la récurrence du kyste, le radiologue injecte de l'alcool dans le kyste effondré : l'alcool "assèche" la paroi du kyste qui est définitivement incapable de sécréter du liquide. Pour que la manoeuvre soit efficace, le patient est invité à rouler sur le ventre dans différentes positions, afin que l'alcool vienne au contact de la totalité de la paroi du kyste.

Ce traitement simple et indolore requiert une journée d'hospitalisation. Il est efficace environ trois fois sur quatre.

La ponction-alcoolisation peut être proposée pour le traitement de kystes des reins ou du foie. Le principal risque est celui d'une infection, il ne s'agit donc pas d'une procédure anodine.