

Traitement de la polykystose rénale autosomique dominante OÙ EN SOMMES-NOUS ?

La polykystose rénale autosomique dominante (PKD) est, chez l'homme, la plus fréquente des maladies génétiques touchant les deux reins. Depuis plus de 30 ans, pour comprendre les mécanismes de la maladie, des modèles animaux de polykystose ont été développés. Ces modèles ont été progressivement sélectionnés pour leur ressemblance croissante avec la maladie humaine, et depuis le début des années 2000 diverses tentatives de traitement ont été développées avec succès pour s'opposer à ces maladies de l'animal. De sorte que plusieurs traitements efficaces pour éviter la progression de la polykystose chez l'animal sont testés depuis deux ans chez l'homme. Les lecteurs de Néphrogène et les membres de l'AIRG ont été informés depuis l'automne 2007, dans les colonnes du journal ou à l'occasion des réunions de l'Association, de ces essais thérapeutiques de phase III. Cette mise au point détaille l'avancement des essais en cours en France. Elle reprend en préambule une partie des informations-clé, publiées en 2007, qu'il est nécessaire de porter à la connaissance des nouveaux lecteurs, et de tous ceux qui souhaitent se rafraîchir la mémoire.

PRINCIPES D'ACTION DES MÉDICAMENTS TESTÉS

La PKD est caractérisée par la croissance progressive des kystes des deux reins. Un kyste est une cavité bordée de cellules et remplie d'un liquide, le fluide kystique. La croissance des kystes résulte à la fois de la sécrétion du fluide kystique et de la multiplication des cellules de la paroi : le kyste augmente de volume sans que le liquide s'échappe. Schématiquement, pour s'opposer à la croissance des kystes de la PKD, deux options peuvent être choisies, et les médicaments testés dans les essais en cours agissent soit en s'opposant à la sécrétion du fluide kystique, soit en s'opposant à la multiplication des cellules de la paroi des kystes.

COMMENT APPRÉCIER L'EFFET D'UN MÉDICAMENT DANS LA PKD ?

Plus les kystes des reins sont nombreux et volumineux, plus le volume des reins est important, et plus l'apparition puis la progression de l'insuffisance rénale sont rapides. Selon le stade de la maladie, l'efficacité d'un traitement est donc appréciée différemment :

1. Au stade initial, en l'absence d'insuffisance rénale, c'est l'ef-

fet du médicament sur le volume des reins évalué par l'IRM qui est utilisé comme marqueur d'efficacité. Trois études ont montré que, chez l'adulte jeune, le volume des reins augmente en moyenne de 65 à 90 ml chaque année, avec une grande variation entre les patients.

2. Ultérieurement, lorsque l'insuffisance rénale a débuté, c'est la vitesse de progression de l'insuffisance rénale, reflétée par l'augmentation de la créatinine mesurée dans le sang, qui devient le meilleur indice d'efficacité d'un traitement.

QUELS SONT LES MÉDICAMENTS TESTÉS EN FRANCE DANS LA PKD ?

1. LE PREMIER ESSAI TESTE L'EFFICACITÉ DE L'ÉVÉROLIMUS. Il a débuté en France début octobre 2007. L'évérolimus est déjà utilisé en transplantation d'organe où il agit sur les cellules du système immunitaire appelées lymphocytes : c'est un immunosuppresseur commercialisé par le laboratoire Novartis sous le nom de Certican®. L'usage prolongé de l'évérolimus chez les transplantés (du rein ou du cœur) est dans l'ensemble bien toléré, si la concentration du médicament



PROFESSEUR
DOMINIQUE
CHAUVEAU

dans le sang n'est pas excessivement élevée. Dans la PKD, c'est une autre propriété de l'évérolimus qui est exploitée : la capacité à bloquer la multiplication des cellules du rein.

Comment agit l'évérolimus, et quels sont les arguments justifiant son emploi dans la PKD ?

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR, une protéine qui contrôle la multiplication des cellules. Quatre données majeures militent pour son évaluation dans la PKD : (1) chez des souris ayant différentes variétés de polykystose, l'activité de mTOR est augmentée ; (2) chez ces souris, le blocage de mTOR par un inhibiteur empêche la progression des kystes ; (3) chez l'homme, l'efficacité de l'évérolimus est bien établie dans le cancer du rein, une maladie également caractérisée par la multiplication excessive de cellules dérivées des tubules du rein, comme les cellules des kystes de la PKD ; (4) enfin, à moyen terme, la tolérance de l'évérolimus est acceptable.

Quel est l'objectif principal de l'essai et quels sont les patients inclus ?

L'hypothèse testée est la suivante : l'évérolimus est plus efficace qu'un placebo pour ralentir la croissance du volume des reins chez des patients ayant une PKD. Les auteurs postulent que la croissance du volume rénal sera en moyenne de 64 ml/an chez les patients recevant le placebo, et de moins de 32 ml/an chez les patients recevant l'évérolimus. Les modifications du volume des reins et des kystes sont estimés par IRM effectuée au début, puis à la fin de la 1^{ère} et de la 2^{ème} année de l'essai. Parallèlement sont évalués 1) les

modifications de fonction rénale (créatinine) et 2) le nombre de patients dont la maladie progresse jusqu'à nécessiter dialyse ou transplantation rénale.

Dans cet essai ont été inclus 435 patients avec une fonction rénale normale et des gros reins (volume rénal total > 1000 ml), ou une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire entre 90 et 30 ml/mn) quel que soit le volume de leurs reins. Par tirage au sort, les

patients reçoivent l'évérolimus à la posologie de 5 mg/jour en 2 prises à 12 heures d'intervalle matin et soir, ou un placebo. L'essai dure deux ans.

L'essai a été initié en Allemagne et en Autriche auprès de patients âgés de 18 à 65 ans, dont 25 environ en France, recrutés dans cinq villes (Brest, Grenoble, Nantes, Paris et Toulouse). La concentration d'évérolimus dans le sang est maintenue dans une fourchette étroite (3 à 8 ng/ml), la dose du médicament est en conséquence adaptée individuellement entre 2,5 et 10 mg/j, et des modifications du nombre de comprimés de placebo sont également effectuées pour maintenir le principe d'essai « en

aveugle ». Les principaux effets indésirables de l'évérolimus sont bien répertoriés. Une élévation du cholestérol est observée chez 30% des patients environ.

Que sait-on de l'avancement de cet essai ?

Une analyse intermédiaire, c'est-à-dire une évaluation indépendante des données de l'essai a été effectuée en novembre 2008. Le comité de surveillance a décidé que l'étude serait poursuivie sans changement pendant

La PKD est caractérisée par la croissance progressive des kystes des deux reins. Un kyste est une cavité bordée de cellules et remplie d'un liquide, le fluide kystique. La croissance des kystes résulte à la fois de la sécrétion du fluide kystique et de la multiplication des cellules de la paroi : le kyste augmente de volume sans que le liquide s'échappe.

24 mois, avec une analyse définitive des données à l'automne 2009. Dans l'intervalle, aucun résultat ne sera rendu public avant la fin de l'étude qui se poursuit en double aveugle.

Que peut-on attendre de cet essai ?

Les réponses aux questions suivantes : l'usage de l'évérolimus dans la PKD est-il bien toléré ? l'évérolimus est-il capable de ralentir la progression de la croissance des kystes ? L'évérolimus est-il capable de ralentir l'insuffisance rénale ? Est-il actif à différents stades de la maladie polykystique ?

Si la bonne tolérance du produit est établie, il est probable qu'un autre essai international de plus

grande taille sera requis pour confirmer les données initiales, dans une population plus vaste de patients issus des différents continents, avant que les autorités de santé n'autorisent son emploi dans la PKD.

2. LE DEUXIÈME ESSAI TESTE L'EFFICACITÉ DU TOLVAPTAN. Il a débuté en France au premier semestre 2008. Le tolvaptan a été initialement développé pour augmenter l'élimination d'eau chez des patients souffrant d'une cirrhose du foie ou d'une insuffisance cardiaque grave. Chez ces patients, indemnes de polykystose rénale, l'utilisation du tolvaptan prolongée plusieurs mois est bien tolérée. Le médicament, fabriqué par le laboratoire Otsuka, n'est pas commercialisé.

Comment agit le tolvaptan, et quels sont les arguments justifiant son emploi dans la PKD ? Le tolvaptan se fixe à la surface de certaines cellules rénales sur le récepteur V2 de l'hormone dénommée vasopressine qui s'oppose à l'élimination d'eau par le rein : la quantité d'urine éliminée par le rein augmente immédiatement, on dit que le tolvaptan est un antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine. Que se passe-t-il dans les cellules rénales qui puisse être intéressant pour traiter la polykystose ? Le tolvaptan y diminue la concentration d'un messager, l'AMPc

(AMP cyclique). Or l'AMPc augmente la multiplication des cellules bordant les kystes et la sécrétion du fluide kystique. Sa concentration est augmentée dans les reins d'animaux ayant une polykystose. L'administration précoce de tolvaptan à des animaux ayant développé une polykystose rénale très proche de la maladie humaine ralentit la croissance des kystes et la progression de l'insuffisance rénale.

L'objectif principal de l'essai est de comparer l'effet du tolvaptan et d'un placebo sur le volume des reins mesuré par l'IRM. Le tolvaptan est utilisé en deux prises (90 mg le matin à 8h00 et 30 mg le soir à 17h00) pendant une période de 3 ans : une IRM des reins est effectuée au début de l'essai, puis à la fin de chaque année de traitement. Simultanément les effets du traitement sur les symptômes de la polykystose (douleur), le niveau de la tension artérielle et la concentration de créatinine dans le sang sont évalués.

Cet essai, plus vaste que le précédent, a achevé le recrutement de 1 500 patients d'origine japonaise, américaine ou européenne. En France, environ 120 patients regroupés dans 8 centres sont impliqués. L'essai concerne des patients âgés de 18 à 50 ans dont la PKD est moins marquée que dans l'essai testant l'effet de l'évérolimus. Le volume

des reins doit être supérieur à 750 ml, mais la fonction rénale doit être assez bien conservée (débit de filtration glomérulaire supérieur à 60 ml/mn). Dans cet essai, deux tiers des patients reçoivent le tolvaptan, un tiers reçoit le placebo. Les effets indésirables du tolvaptan se résument à une sensation de soif, et à une augmentation de la fréquence des mictions, avec un débit d'urine qui peut atteindre 7 ou 8 litres/jour. Le cas échéant, la dose quotidienne de tolvaptan peut être diminuée pour améliorer la tolérance du traitement. Malgré cette adaptation, certains volontaires de l'essai ne tolèrent pas les inconvénients du traitement et ont cessé leur participation à l'essai. L'une des questions soulevée par cet essai concerne les kystes susceptibles d'être sensibles au tolvaptan. Celui-ci n'agit que sur les cellules exprimant le récepteur V2, en principe restreint aux kystes dérivant du segment terminal des tubes rénaux. Des travaux récents ont montré que le récepteur V2 était exprimé dans le tubule de façon plus étendue que ce qui était admis, et laissent espérer en conséquence un effet sur une proportion importante de kystes rénaux. Le résultat de cet essai sera connu en 2011-2012.

3. UNE DEMI-DOUZAIN D'AUTRES ESSAIS SONT EN COURS, ou en voie de planification hors de France pour apprécier l'effet de différents médicaments susceptibles de s'opposer à la croissance des kystes de la PKD ; la plupart ont un ampleur moindre que les deux essais qui viennent d'être décrits. L'un d'eux évalue l'effet du sirolimus, un produit proche de l'évérolimus ; un autre teste l'effet

les espoirs suscités par l'émergence de traitements spécifiques dans la PKD sont vifs, mais il faut vérifier l'impact réel sur la maladie rénale, et parallèlement s'assurer que les effets indésirables des produits testés n'exposent pas à des inconvénients sérieux

d'un inhibiteur de sécrétion de diverses hormones (lanréotide). La liste complète des essais en cours peut être trouvée sur le site <http://clinicaltrials.gov>, site de déclaration obligé aux Etats-Unis. Pour tous les essais d'envergure à venir, il ne fait pas de doute que les Autorités de santé aux USA ou en Europe n'encourageront leur mise en oeuvre qu'à condition qu'un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale puisse être évaluée.

EN GUISE DE CONCLUSION PROVISOIRE, on peut aujourd'hui souligner deux faits importants : 1) Gardons la tête froide : les espoirs suscités par l'émergence de traitements spécifiques dans la PKD sont vifs, mais il faut vérifier l'impact réel sur la maladie rénale, et parallèlement s'assurer que les effets indésirables des produits testés n'exposent pas à des inconvénients sérieux : l'histoire récente du développement de médicaments prometteurs

développés pour d'autres maladies chroniques (diabète de type 2, obésité...) nous a instruit sur la possibilité de douches froides. 2) Dans la PKD, nous sommes entrés dans une phase d'évaluation de produits destinés à ralentir la progression de la maladie, et chacun pressent l'importance des progrès accomplis.

• **DOMINIQUE CHAUVEAU**

Service de Néphrologie et Immunologie clinique - Centre de Référence des Maladies rénales rares - CHU Rangueil, Toulouse.

VU DANS « ESPOIRS » LETTRE D'INFORMATION GROUPAMA POUR LA SANTÉ

La polykystose rénale représente plus de 12 % des greffes de rein en France.

Une des maladies génétiques héréditaires les plus fréquentes au monde, la polykystose rénale, affecte 1 nouveau-né sur 1000 et fait l'objet d'intenses recherches. La Fondation Groupama pour la santé, Groupama Centre Manche et les associations Appie et Demain apportent leur soutien à la recherche.

Malgré l'identification des gènes impliqués, les mécanismes de la polykystose rénale (PKD) restent mal compris. Aucun traitement n'est actuellement disponible et 10 % de patients sont sous dialyse ou en attente de transplantation. Mais, leur

d'espoir, 2 équipes de chercheurs ont montré il y a deux ans qu'un immunosuppresseur et un inhibiteur de la prolifération cellulaire pouvaient bloquer le développement des kystes, causes de la maladie chez les souris. « Pour la première fois depuis un siècle, nous avons l'espoir de modifier le cours de la maladie. Des essais thérapeutiques sont en cours chez l'homme pour trois produits qui ont montré leur efficacité chez la souris ou le rat », a souligné récemment le Pr Bertrand Knebelmann du service de néphrologie à l'Hôpital Necker Enfants Malades à Paris. « Il faut comprendre que le développement de médicaments freinant la prolifération cellulaire dépend de grands laboratoires pharmaceutiques ayant en vue de traiter non seulement la PKD (un petit marché pour l'industrie !), mais surtout les cancers » ajoute-t-il. Pour favoriser l'accélération de cette recherche très prometteuse, la Fondation Groupama pour la santé et Groupama Centre Manche ont apporté en 2006 et 2007 un soutien de 25 000 euros dans le cadre d'une convention de partenariat avec l'Association pour l'Information et la Recherche sur les Maladies Rénales Génétiques (AIRG-France). Un an plus tard, Appie et Demain, deux associations d'adhérents en assurance santé et prévoyance d'une des filiales du Groupe (Gan Assurances) ont émis le souhait d'accompagner également l'AIRG-France par l'attribution d'une somme de 20 000 euros remise lors de ses Journées Annuelles 2008. Le Pr Knebelmann a immédiatement salué ce geste : « Cette somme équivaut au montant d'une bourse d'étudiant en thèse. Disposer au laboratoire d'une personne à plein temps pendant un an permettra de réaliser de grandes avancées à l'échelle d'une maladie dont le gène a été identifié il y a tout de même maintenant plus de 10 ans ! ». Ce soutien est renouvelé en 2009 à hauteur de 30 000 euros.

