

PKD

où en sont les essais cliniques ?

A l'appel du Professeur Dominique Chauveau, du CHU Rangueil et en liaison avec l'AIRG-France, une réunion régionale s'est tenue le matin du 21 Mai 2011 à Toulouse sur le thème : « Polykystose Rénale Dominante : le point sur les avancées de la recherche clinique en 2011 ».

Cette réunion s'adressait en priorité aux patients suivis par le CHU de Rangueil ainsi qu'à leurs familles. 90 personnes, dont 45 patients ont répondu présents à cette matinée de présentation et de dialogues où furent abordés successivement :

- la PKD un demi-siècle de progrès (Dr D. CHAUVEAU),
- les essais achevés : les inhibiteurs de mTOR (2005-2009), (Dr D. CHAUVEAU),
- 1 essai en cours : le TOLVAPTAN (2005-2012), (Dr. A. HUART),
- les essais à venir : l'exemple du BOSUTINIB (2011-2016), (Dr. S. FAGUER).

Depuis la reconnaissance du caractère héréditaire de la polykystose rénale (PKD, D pour dominante) en 1957 par le Dr Dalgaard (Danemark), les progrès ont été significatifs en matière de diagnostic clinique ou d'imagerie. La maladie se manifeste principalement sur les reins avec l'apparition et le grossissement de kystes qui font évoluer le rein vers l'insuffisance rénale après 50 ans ; dans 60 à 80% des cas s'y ajoutent des kystes du foie (polykystose hépatique), et dans 7-8% des cas des anévrismes cérébraux.

Les avancées considérables de l'imagerie ont permis des progrès dans le diagnostic et le suivi de l'évolution des kystes avant l'insuffisance rénale. Par exemple, on sait que le volume des kystes (et des reins), mesuré par IRM augmente de 30 à 50 ml/an (Essai CRISP, USA). Les avancées de la génétique ont permis de comprendre

que deux gènes PKD1 et PKD2 sont à la source de la PKD avec les mêmes effets nocifs mais une vitesse d'apparition et une fréquence différentes. PKD1 concerne environ 2/3 des cas avec un âge moyen de l'insuffisance rénale terminale proche de 55 ans ; PKD2 concerne 1/3 des cas avec un âge moyen d'apparition de l'insuffisance rénale terminale proche de 70 ans environ.

L'évaluation des traitements nécessite de disposer de marqueurs fiables et précis. Pour le suivi d'une population, le meilleur marqueur de la PKD est l'âge de la dialyse ; pour l'individu il est toutefois nécessaire de suivre la taille ou mieux, le volume des reins, ainsi que la créatinine.

Les essais cliniques sur la PKD suivent le développement classique d'évaluation des médicaments, souvent mis en place à la suite d'effets positifs constatés sur des modèles animaux ou sur des maladies avoisinantes. Ils visent à s'assurer des effets sur l'homme tout en évaluant les effets secondaires.

Au chapitre des essais achevés avec résultats rendus publics, il y a ceux portant sur les inhibiteurs de mTOR (Everolimus, Sirolimus). Très brièvement il a été constaté que :

- 1) Le sirolimus n'empêche pas la progression de la croissance du volume rénal
- 2) L'everolimus a ralenti la croissance du volume rénal, mais pas la progression de l'insuffisance rénale.

LEÇONS TIRÉES DE CES ESSAIS

- 1) Augmentation du volume rénal et préservation de la fonction rénale sont des faits dissociés
- 2) Les effets chez l'animal et chez l'homme sont différents, voire même divergents.

Parmi les essais thérapeutiques en cours, l'étude internationale Tempo-251 sur le Tolvaptan du

laboratoire Otsuka. Le Tolvaptan est un médicament qui s'oppose à l'effet rénal d'une hormone appelée hormone anti-diurétique : c'est donc un antagoniste de l'hormone antidiurétique (inhibiteur compétitif du récepteur de la vasopressine V2). Il s'agit d'un essai international de 3 ans en double aveugle sur 1445 patients (critère de sélection moins de 50 ans ; atteints d'une polykystose rénale avec taille des reins > 750 ml ; Fonction rénale > 60 ml/min). Dans le centre de Rangueil, parmi les 34 patients sélectionnés, 28 ont été inclus dans l'essai et 23 ont poursuivi le protocole. Les points testés : modification du volume des reins ; survenue des complications liées à la polykystose (insuffisance rénale, HTA, douleurs,...).

17 % des 1455 participants ont abandonné l'essai pour des raisons liées à :

- Une polyurie (augmentation du débit d'urine) parfois très importante
- La soif, la sécheresse de la bouche.

Les résultats complets et définitifs de l'essai Tempo-251 seront publiés en 2012/2013. Ce qui est acquis c'est qu'aucun effet indésirable justifiant l'arrêt de l'étude n'a été constaté et que les préétudes sont encourageantes.

Dans l'attente des résultats officiels, un protocole complémentaire Tempo-271 a été initialisé fin 2010 avec les conditions suivantes : étude ouverte ; pas de placebo ; durée : 2 à 5 ans ; points testés : modification du volume des reins - survenue des complications liées à la polykystose (insuffisance rénale, HTA, douleurs,...) ; population concernée : patients inclus dans l'étude TEMPO-251 avec une fonction rénale > 30 ml/min.

Autre perspective, l'étude de phase II multicentrique sur le Bosutinib du laboratoire Pfizer. Le Bosutinib est inhibiteur de Src/Abl utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et le cancer du sein. 40 centres et 225 patients sont invités à participer à cette étude de 38 mois (période 1) puis de 46 mois (période 2). Les objectifs primaires de l'essai sont 1) la diminution de la progression du volume rénal; 2) l'identification sur le long terme de la dose efficace et sûre.

La deuxième partie de la matinée fut consacrée aux traitements et essais thérapeutiques dans la polykystose hépatique invalidante, sous deux aspects : 1) les possibilités thérapeutiques, (Dr A. HUART), et 2) l'intérêt des analogues de la SOMATOSTATINE (Dr D. CHAUVEAU).

La polykystose hépatique concerne 70 % des patients ayant une polykystose rénale, mais le plus souvent elle est sans conséquence. Parfois le volume du foie est handicapant, notamment chez les femmes car il comprime les organes voisins et provoque une gêne esthétique invalidante et bien plus rarement une mauvaise tolérance de la dialyse. L'usage post-ménopausique d'œstrogènes est un facteur de risque de croissance du foie dans la PKH. La croissance annuelle du foie polykystique est de 1-3% mais 1 année d'œstrogène après la ménopause augmente le volume du foie de 7%, alors que le volume rénal est inchangé.

Deux essais portant sur les analogues de la somatostatine [octréotide ou lanréotide] ont montré une réduction de volume des gros foies polykystiques à l'issue de 6 ou 12 mois de ce traitement. Au vu de ces résultats, 11 patients de Midi-Pyrénées reçoivent l'un de ces traitements. Les premiers résultats sont très encourageants, aussi bien pour la tolérance que sur la diminution du volume.

L'AIRG-France était présente à cette demi-journée d'information en la personne de Nicole Patin, représentante régionale et de Daniel Renault, vice-président. En fin de matinée, la parole nous a été donnée afin de présenter notre association, ses actions nationales, internationales et locales, ainsi que notre implication sur le volet recherche. Ce fut l'occasion d'insister conjointement avec les médecins, sur le rôle de plus en plus important des patients et de leurs associations en tant qu'acteurs des projets de recherches. La présence de représentants des patients est non seulement nécessaire pour la mise en œuvre des projets mais aussi en amont, dans la recherche de financement. Cette participation des associations de patients est maintenant souvent requise au stade même du montage du partenariat pour les appels d'offres au niveau européen.

