



Dominique Chauveau

## → PERSPECTIVE DE TRAITEMENT spécifique dans la PKRAD

PAR LE PR DOMINIQUE CHAUVEAU - CHU DE RANGUEIL TOULOUSE

Pour commencer, si l'on compare les périodes 1991-1996 et 2006-2010, on se rend compte que les traitements à disposition aujourd'hui n'arrivent pas à différer l'âge moyen de la dialyse ou de la greffe. En revanche, un certain nombre de complications cardio-vasculaires sont maintenant évitées d'où la diminution du nombre de décès.

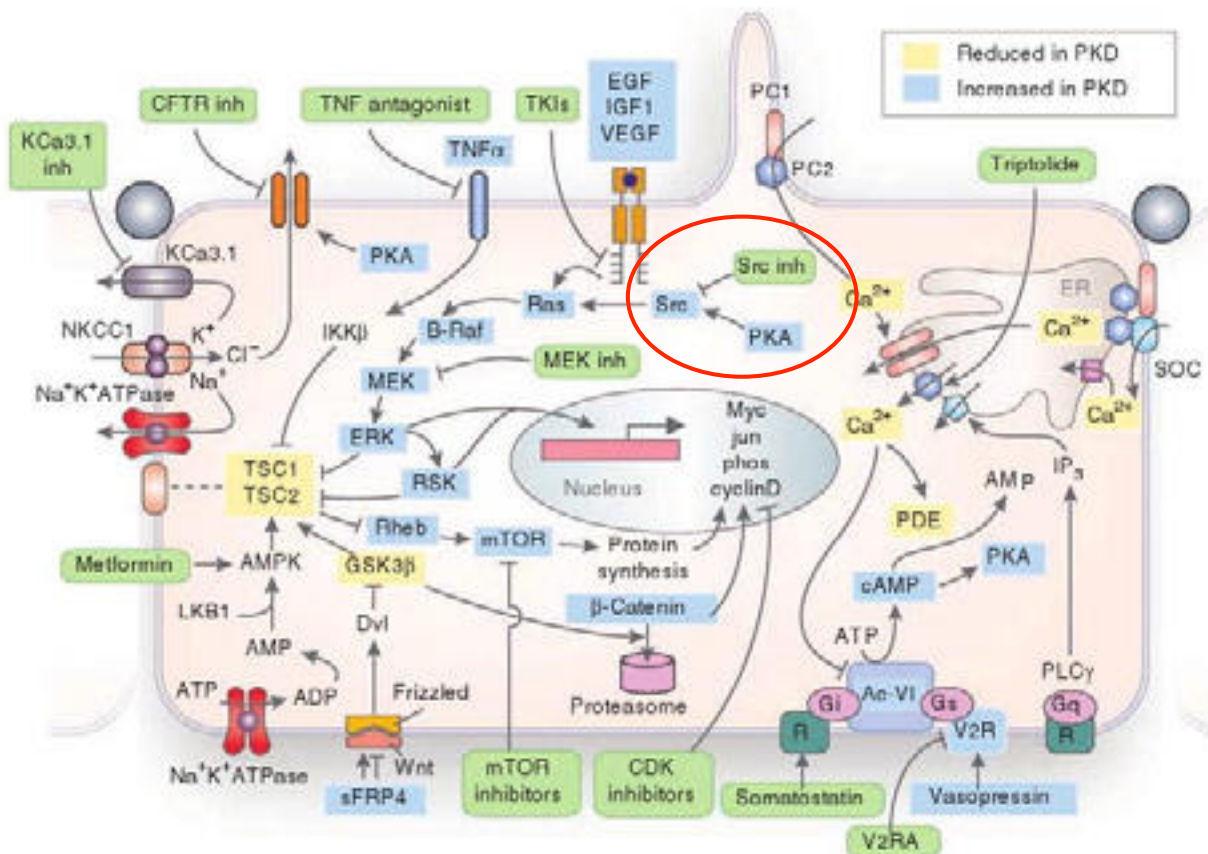
### QU'EST-CE QU'UN TRAITEMENT SPÉCIFIQUE ?

C'est un traitement qui s'oppose à la conséquence de l'anomalie génétique (dans le cas de la Polykystose : PKD1 et PKD2) et donc à la mutation des protéines codées par ces deux gènes : polycystine1 et polycystine 2. Différentes pistes d'une façon générale peuvent être évoquées dans les maladies génétiques :

- Restaurer par thérapigénique le gène défectueux. On ne sait pas faire cela dans les maladies rénales pour plusieurs raisons qui tiennent à la complexité de l'organisation de rein.

- Rétablir ou augmenter la fonction de la polycystine normale, c'est-à-dire celle qui est issue du parent indemne, mais on ne sait pas encore le faire.

Et donc aujourd'hui, on essaie de s'opposer aux conséquences de la polycystine mutée sur ce qui se passe en aval de la polycystine et c'est ce que l'on appelle les voies de signalisation. Dans la Polykystose, il y a des petits kystes et des gros kystes. Un kyste est une poche de liquide qui est bordée d'une couche de cellules.

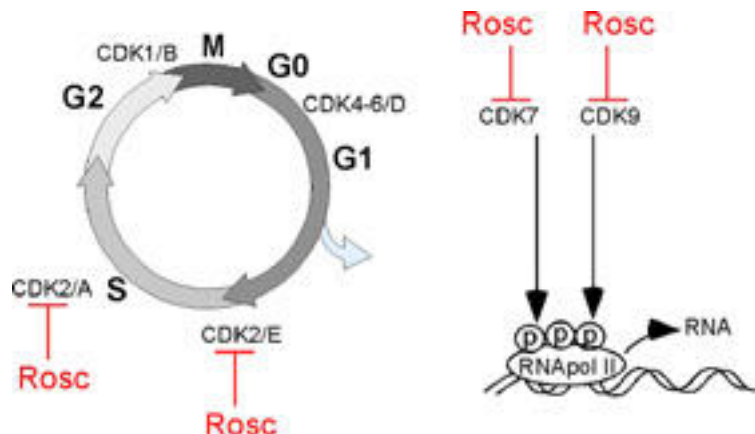


## PLEINS FEUX SUR LA PKD

Pour que le kyste grossisse, il va se passer deux choses : d'abord, une sécrétion de liquide puis une multiplication des cellules qui bordent le kyste aussi appelée prolifération des cellules pour qu'elles restent jointives et que le kyste ne fuit pas.

Les voies de signalisation dans les cellules sont très complexes (voir schéma ci-dessus) et lorsque l'on veut freiner sur quelque chose, on obtient une accélération dans un autre coin de la cellule et tout cela est notoirement complexe.

Donc comment peut-on concevoir et évaluer un traitement spécifique ? Il va falloir cibler une voie de signalisation, puis, quand on a compris ce qui se passe, on essaye aujourd'hui d'utiliser des médicaments qui peuvent soit stimuler soit freiner cette voie de signalisation qui est disjonctée du fait de la Polykystose. On le fait en premier dans des cultures de cellules au laboratoire puis quand on a des résultats encourageants, des tests sont faits sur des animaux de laboratoire, habituellement des rongeurs, dont certains ont des Polykystoses spontanées et d'autres des Polykystoses provoquées. Si à nouveau les résultats sont encourageants, on tâche de passer à l'expérimentation humaine.



Compte tenu de notre présence en Bretagne aujourd'hui, il était impératif de parler d'une molécule dont la voie de signalisation était intéressante : la roscovitine. Un chercheur de Roscoff l'a identifiée il y a une dizaine d'années.

Les cellules sont soit en phase de repos, soit en phase de multiplication (G0, G1, G2) et la roscovitine est susceptible de bloquer la cycline (ici, une cycline CDK2) qui s'emballer dans la Polykystose.

Chez l'animal, on voit bien que des choses sont possibles mais pour différentes raisons, le blocage des cyclines par des produits n'a pas eu pour le moment de conséquences pratiques.

Il y a d'autres produits qui sont utilisés comme anti prolifératifs. L'idée qui est juste est la suivante : le modèle de maladie par prolifération que l'on connaît, ce sont les cancers avec une prolifération totalement anarchique et désordonnée. La question est donc : ne pouvons-nous pas utiliser des médicaments qui sont régulièrement actifs, notamment puisqu'il s'agit de cellules tubulaires rénales qui donnent la Polykystose, dans les cancers du rein qui sont des tumeurs développées à partir des tubules.

Il y a un essai en cours actuellement, dont les résultats ne sont pas encore connus, avec un de ces inhibiteurs de kynases. On sait que ces médicaments ont des effets indésirables en dehors des reins. Dans le cas d'un cancer du rein, on peut s'autoriser des effets indésirables sévères mais dans la Polykystose, qui est une maladie chronique, il n'est pas sûr que la balance entre avantages escomptés et inconvénients potentiels soit très en faveur.

Après l'expérimentation sur l'animal, on passe à l'homme et parfois les patients ont l'impression d'être des cobayes. Ce n'est pas le cas car bien entendu, les progrès pour la prise en charge de la maladie ne peuvent se faire qu'avec l'aide des uns et des autres.

En phase 1, on teste la prise unique du produit, s'il est nouveau, chez des sujets normaux.

En phase 2, on essaye des doses croissantes, là encore chez des volontaires sains ou chez les premiers malades pour évaluer la dose nécessaire.

En phase 3, on compare, une fois que l'on a établi la posologie efficace du médicament, l'impact de ce dernier

et d'un placebo. Il faut la preuve d'une efficacité incontestable vis-à-vis de personnes qui ont la même maladie et qui ont pris soit la molécule soit le placebo.

Avant de parler d'essais thérapeutiques, il faut s'interroger sur quel peut être le marqueur d'efficacité chez l'homme ? Bien entendu on parle du marqueur ultime puisque la complication la plus grave de la maladie, c'est le stade de l'insuffisance rénale terminale

et c'est donc de différer l'âge de début de la dialyse ou de la greffe. Le problème est que c'est assez tard dans l'existence et il a fallu imaginer des marqueurs intermédiaires. Il en a été proposé 2 : la vitesse de progression de la créatinine ou en sens inverse, la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), et le volume du rein avec l'idée intuitive qui montre que plus le rein est gros, plus le stade de la maladie est avancé.

Dans la Polykystose, pendant très longtemps la créatinine est normale mais il arrive un moment où la créatinine va monter et on espère que le traitement « X » va permettre une inflexion favorable ou très favorable de l'évolution de la créatinine.

En ce qui concerne le volume des reins, il a été établi que chez l'adulte, passé un certain âge, l'augmentation moyenne est de 50 ml par an.

Donc, quels sont les principes d'essais thérapeutiques ? Il faut comparer le produit X et un placebo, pendant une période suffisamment prolongée, à différents stades de la maladie (soit précocément, soit plus tardivement), regarder les effets indésirables du traitement. Tout ceci ne peut se faire qu'en collaboration avec les patients, mais aussi les agences de santé (MEA pour l'Europe, l'AFSAPS pour la France, et la FDA aux Etats Unis). Voyons maintenant 4 exemples de traitements utilisés chez l'homme dans la Polykystose afin de montrer les espoirs et les déceptions, sachant que 5 ans en arrière, on n'aurait pas pu citer un seul essai, ce qui atteste que les progrès se font lentement mais incontestablement.

## 1 • Les inhibiteurs de mTOR

mTOR est une voie de signalisation importante dans la prolifération des cellules. Les inhibiteurs de mTOR sont utilisés dans d'autres maladies et aussi en transplantation rénale en raison de leur effet sur le système immunitaire. En 2010/2011, 2 essais ont été rapportés simultanément, testant l'impact de deux molécules : l'everolimus (433 patients sur 2 ans) et le sirolimus (100 patients sur 18 mois). Le volume des reins dépassaient 1000 ml. Pour l'everolimus, l'insuffisance rénale était déjà très avancée et pour le sirolimus, la fonction rénale était presque normale.

Les résultats montrent que l'everolimus freine un peu l'augmentation du volume rénal. Par contre la perte de fonction rénale n'est pas significative, ce qui met en avant qu'on peut avoir un impact sur le volume des reins sans avoir d'impact sur leur protection.

Le sirolimus ne montre pas de modification de volume du rein mais par contre la fonction rénale montre un déclin. Ces essais montrent que l'efficacité clinique est déçue avec ces inhibiteurs de mTOR mais peut-être pas définitivement car l'un des problèmes est de faire que ces inhibiteurs arrivent bien dans les cellules tubulaires rénales et les doses que l'on donne de ces médicaments sont limitées par leur tolérance générale.

On réfléchit aujourd'hui, et expérimentalement ça été testé, à coupler ces inhibiteurs de mTOR à une molécule qui est réabsorbée par les cellules tubulaires rénales et qui permettrait donc la concentration de l'inhibiteur spécifiquement à l'intérieur des cellules rénales. Chez l'animal, c'est remarquablement actif, l'avenir nous dira si ça peut s'appliquer à l'homme.

## 2 • Les concentrations de Calcium et d'AMP cyclique

C'est une autre voie de signalisation très importante. Dans la Polykystose, les cellules rénales tubulaires sont caractérisées par un abaissement de la concentration en calcium et un excès de l'AMP cyclique (c'est une petite molécule qui contribue à la prolifération cellulaire). Actuellement, deux pistes sont testées avec des produits qui ont à voir avec les hormones naturelles. Les hormones agissent sur des récepteurs à la surface des cellules et il est possible de bloquer ces récepteurs ou de les stimuler. Des molécules utilisées par les endocrinologues et donc déjà testées ont été utilisées dans cet essai italien.

Un antagoniste de la somatostatine (hormone qui agit via un récepteur sur les cellules tubulaires rénales ainsi que sur le tube digestif) l'octréotide a été testé chez 39 patients pendant 3 ans. Cela a montré qu'il y a peut-être un petit effet favorable sur la fonction rénale, pas immédiat, probablement différé. D'autres essais ont été mis en route à partir de ces données en utilisant soit l'octréotide, soit un produit voisin le lanréotide, ou d'autres pour essayer de ralentir la propagation de la maladie. Même si les premiers résultats sont minces, il y a des raisons de regarder de plus près. Un des avantages avec ces produits c'est qu'ils sont utilisés eux aussi depuis longtemps en endocrinologie et stomatologie et on sait que dans l'ensemble, leur tolérance est excellente, ce qui est très important dans la perspective d'un traitement prolongé.

## 3 • Un antagoniste spécifique des récepteurs

Il bloque les récepteurs et notamment les récepteurs V2 qui sont des récepteurs exclusivement rénaux. Ils sont

## PLEINS FEUX SUR LA PKD

situés à l'extrémité du néphron dans le tube collecteur, à un endroit où l'hormone anti-diurétique est active pour réabsorber l'eau après qu'elle ait été filtrée dans le glomérule. Cette hormone anti-diurétique agit sur les récepteurs V2 et les bloque. Le traitement testé (Tolvaptan) s'oppose à l'hormone anti-diurétique en ayant deux conséquences : il modifie la concentration d'AMP cyclique ce qui limite la prolifération des cellules mais augmente beaucoup la quantité d'urine émise (environ 6 litres par jour). Une étude en phase 3 a été faite contre placebo sur 1450 patients, pendant 3 ans, en double aveugle, chez des patients relativement jeunes, avec un volume rénal de plus de 750ml et un débit de filtration encore assez bien conservé. Le médicament a été administré en deux prises par jour à la dose maximale tolérée.

Le critère essentiel a été la variation du volume des reins et ensuite, la diminution des douleurs, de l'hématurie, les variations de la pression artérielle et celles de la filtration glomérulaire.

Parmi les patients sélectionnés, certains ont demandé à arrêter à cause du volume important des urines.

La dose maximale a pu être administrée chez certains patients jusqu'à la fin de l'essai mais il a fallu la diminuer pour d'autres.

Globalement et statistiquement, le Tolvaptan fait mieux que le placebo sur la douleur et la fonction rénale. A l'inverse, sur la pression artérielle le bénéfice est moins net. Le volume des reins continue d'augmenter mais moins qu'avec le placebo. De même, la fonction rénale montre un déclin mais qui est moins marqué chez les patients ayant pris le Tolvaptan.

Les effets indésirables sont l'augmentation importante du volume des urines et donc une augmentation de la soif. De plus chez certains patients il a été noté une hépatite médicamenteuse qui n'a pas donné lieu à des accidents gravissimes mais qui a nécessité pour quelques uns une hospitalisation et un arrêt de traitement.

**En conclusion**, on peut dire qu'il y a un traitement qui montre une certaine efficacité et les courbes tendent à indiquer que la poursuite du traitement sur une plus longue durée pourrait montrer un réel bénéfice.

Avant qu'un médicament soit autorisé, il faut qu'il soit agréé par les autorités de santé.

Pour la polykystose, les agences ont décidé que ce n'est pas une maladie rare orpheline à cause de sa

fréquence dans la population générale mais ils ont accepté qu'il s'agissait d'un médicament orphelin puisqu'il n'y a pas de traitement dans la Polykystose. Cela permet un traitement accéléré du dossier par les agences administratives et cela donne un certain nombre d'avantages au laboratoire qui fabrique le médicament.

Cependant, la FDA, avant, pendant et après l'essai n'a cessé de dire au laboratoire : « Nous n'accepterons pas vos critères » pour commercialiser le produit. Nous ne sommes pas intéressés par un médicament qui modifie le volume des reins, nous voulons un médicament qui protège les reins. Donc, le couperet est tombé et la FDA a dit qu'ils sont très intéressés par l'effet de protection rénale mais il faut que vous fassiez un essai supplémentaire dont le critère principal sera la variation de la filtration glomérulaire.

L'autre point soulevé est celui de la toxicité vis-à-vis du foie. Si la polykystose bénéficiait déjà d'un traitement, le Tolvaptan serait rejeté même si le taux d'accidents est faible. Donc ce qui est fait c'est de surveiller de manière encore plus précise les tests hépatiques car les accidents de toxicité sont survenus dans les premiers mois d'utilisation du traitement.

Au Japon, l'agence de sécurité a accepté le médicament et en Europe, l'agence européenne a été beaucoup plus souple dans la perspective de la commercialisation du produit. Il n'est pas encore sur le marché mais cela ira probablement plus vite qu'aux Etats Unis.

Pour conclure, ce médicament a une certaine efficacité. Le problème sera de motiver suffisamment les patients à prendre régulièrement un traitement qui fait uriner de façon très significative. Néanmoins, il y aura un travail à faire entre le médecin et le patient car la quantité d'urine émise varie en fonction de la quantité de sel et de protéines absorbés. Il y aura un effort d'éducation thérapeutique à faire (ETP) du côté des néphrologues vers les patients. ■

*ndlr : Intervention retranscrite par Catherine Mazé à partir des enregistrements effectuées le 18 octobre 2014 à la Faculté de Médecine de Rennes.*