



Pr Dominique Chauveau

→ LE TOLVAPTAN RÉDUIT LA VITESSE DE PROGRESSION de l'insuffisance rénale des patients atteints de polykystose rénale dominante parvenus aux stades 3-4 de l'insuffisance rénale

PR DOMINIQUE CHAUVEAU

L'insuffisance rénale progressive est la complication fréquente la plus sévère de la polykystose rénale autosomique dominante (PKD). Le terme « insuffisance rénale » désigne la perte de la capacité de filtration des reins. Dans la PKD, l'âge auquel le déclin de la filtration rénale débute et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale sont variables : parfois le débit de filtration glomérulaire (DFG) s'abaisse – et la créatinine dans le sang s'élève – dès l'âge de 25-30 ans, à une vitesse rapide qui peut atteindre -10 ml/min/an ; à l'opposé, l'insuffisance rénale peut démarrer vers l'âge de 50 ans et progresser lentement (-2 ml/min/an). Conséquence de cette hétérogénéité, l'âge de l'insuffisance rénale terminale chez les patients PKD est variable, parfois dès 35-40 ans dans les formes les plus rapides, parfois à 75-80 ans dans les formes lentes. En France, l'âge moyen du début de la dialyse (ou de la transplantation rénale préemptive) est de 55 ans.

La compréhension d'une partie des mécanismes qui favorisent la croissance des kystes des reins dans la PKD a ouvert la possibilité de tester des traitements ciblés pour s'opposer aux conséquences des mutations génétiques dans les cellules rénales. Le tolvaptan est un bon exemple de traitement ciblé. Ce produit agit comme une antihormone qui s'oppose aux effets de l'hormone anti-diurétique en bloquant les récepteurs (V2) localisés dans les tubules des reins. Ce faisant il diminue la production de l'AMP cyclique, un messenger localisé dans la cellule, qui augmente la multiplication des cellules bordant les kystes et la sécrétion de liquide dans les kystes, favorisant leur croissance. En 2012, une première étude (TEMPO3/4) avait montré que le tolvaptan utilisé aux stades précoces de l'insuffisance rénale (en

majorité stades 1 et 2 de la maladie rénale chronique) chez des patients PKD ayant des reins volumineux ralentissait l'augmentation de taille des reins, et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale.

Les conclusions d'un deuxième essai (REPRISE) évaluant l'efficacité du tolvaptan ont été dévoilées début novembre 2017 à la réunion annuelle de l'American Society of Nephrology. Cet essai a été réalisé chez 1 370 patients PKD selon les règles habituelles d'évaluation d'un nouveau produit : par tirage au sort, le patient recevait soit le tolvaptan, soit un placebo, en double aveugle (ni le patient ni le médecin ne savent si le produit administré est le principe actif ou un placebo). Les patients inclus dans REPRISE avaient une fonction rénale plus altérée que dans l'essai précédent Tempo^{3/4} : pour les patients âgés de 18 à 55 ans, l'inclusion dans REPRISE, nécessitait un DFG entre 25 et 65 ml/min/1.73m² ; et pour les patients plus âgés (56-65 ans) le DFG devait être entre 25 et 44 ml/min/1.73m².

Donc des patients parvenus au stade 3 ou 4 de la maladie rénale chronique (v. tableau). Selon la tolérance du tolvaptan, le produit était utilisé à la posologie de 90 mg ou 120 mg par jour, en deux prises. L'essai a été mené pendant 12 mois.

Dans l'ensemble, pendant l'année de l'essai, la baisse de filtration glomérulaire a été plus lente chez les patients recevant le tolvaptan que chez ceux qui ont reçu le placebo : -2,3 ml/min/1,73m² pour les premiers, -3,6 ml/min/1,73m² pour les autres. Cette différence est dite « significative » au sens scientifique du terme : bien qu'elle soit faible, elle indique que l'usage de tolvaptan prolongé pendant une année



ralentit la vitesse de progression de l'insuffisance rénale chez les patients PKD parvenus aux stades 3 ou 4 de l'insuffisance rénale chronique. Deux groupes de patients ne tirent pas davantage perceptible de l'usage du tolvaptan : les sujets noirs américains, et ceux qui sont âgés de plus de 55 ans.

Quelle a été la tolérance du produit au cours de l'essai ? 15,4 % des patients traités par tolvaptan et 7,2 % des patients traités par le placebo ont cessé leur participation à l'essai en majorité pour effets indésirables. La toxicité du tolvaptan pour le foie a été scrutée avec soin par une détermination mensuelle des tests du foie : une élévation modérée de ceux-ci, réversible et sans gravité ni séquelle, a été observée chez 5,6 % des patients recevant le tolvaptan et 1,2 % dans le groupe placebo.

Quelles sont les forces et les limites de cet essai ? Le bénéfice tiré de l'usage de tolvaptan aux stades 3-4 de l'insuffisance rénale (essai REPRISE) est de même amplitude que plus tôt dans la maladie, aux stades 1-2 (essai Tempo^{3/4}) : le bénéfice est mince en valeur absolue, mais plus net en valeur relative (environ 35 %).

La surveillance mensuelle des tests du foie permet le dépistage précoce de la toxicité hépatique rare mais possible du médicament (hépatite idiosyncratique). Principale réserve, cet essai de durée brève (12 mois) ne permet pas de répondre à la question de la durée

de l'impact favorable du tolvaptan sur la progression de l'insuffisance rénale dans la PKD : est-il bref ou pérenne (plusieurs années), et permet-il dans ce cas de différer l'âge de début de dialyse ou de la greffe préemptive ? ■

Dominique CHAUVEAU
CHU Rangueil Toulouse

.....

Les stades de la maladie rénale chronique et les inclusions dans les deux essais évaluant le tolvaptan

Stade	DFG (mL/min/1,73m ²)	INCLUSION DA	NS ESSAI
		Tempo ^{3/4}	Reprise
1	→ 90	OUI	NON
2	60-89	OUI	5%
3	30-59	OUI, très peu	75%
4	15-29	NON	20%
5	← 15	NON	NON

¹Conflit d'intérêt : 12 patients suivis au CHU de Toulouse ont participé à l'essai REPRISE. A ce titre, le service de Néphrologie du CHU de Toulouse et l'unité de recherche INSERM1048 ont bénéficié de soutiens financiers du laboratoire Otsuka qui a développé le tolvaptan : ces financements ont été utilisés pour projet de recherche, ou participation à des réunions scientifiques.

.....