

Autorisation du tolvaptan en Suisse en cas de PKRAD

PD Dr méd. Andreas D. Kistler^a, Prof. Dr méd. Olivier Bonny^b, Prof. Dr méd. Daniel Fuster^c, Prof. Dr méd. Pierre-Yves Martin^d, Prof. Dr méd. Olivier Devuyst^e pour le groupe de travail sur les maladies rénales génétiques (WGIKD) de la Société Suisse de Néphrologie

^a Klinik für Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Kantonsspital, Frauenfeld; ^b Département de Pharmacologie et de Toxicologie, Université de Lausanne, et Service de Néphrologie, Département Médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV); ^c Universitätsklinik für Nephrologie, Hypertonie und Klinische Pharmakologie, Inselspital, Bern; ^d Service de Néphrologie, Département Médecine, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG); ^e Physiologisches Institut, Universität, Zürich



Introduction

Depuis le 1.11.2016, le tolvaptan (Jinarc®) est disponible en Suisse pour le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD). Il s'agit du premier médicament qui inhibe spécifiquement la progression de cette affection rénale héréditaire. Le paradigme de traitement des patients atteints de PKRAD s'en trouve fondamentalement modifié: tandis que la prise en charge se limitait jusqu'alors au traitement des complications et finalement à la planification d'une substitution rénale, une stratification précoce du risque s'avère désormais nécessaire pour pouvoir poser à temps une indication thérapeutique chez les patients éligibles. Dans cet article, nous résumons les principaux aspects pour les praticiens généralistes et les internistes et formulons des recommandations pour la pose de l'indication d'un traitement par tolvaptan chez les patients atteints de PKRAD en Suisse.

Epidémiologie, manifestations cliniques et évolution de la PKRAD

La PKRAD touche plusieurs organes, mais les manifestations rénales occupent le plus souvent l'avant-plan. Pendant longtemps, une prévalence de 1:1000 à 1:500 a été rapportée, mais d'après des études récentes, elle semble être légèrement plus faible en Europe, de l'ordre de 1:2500 [1]. Il s'agit néanmoins de la maladie rénale génétique la plus fréquente. La croissance continue d'innombrables kystes est responsable d'une augmentation progressive du volume des deux reins. Parmi les manifestations précoces potentielles figurent l'hypertension artérielle, les douleurs au niveau du flanc, les infections des voies urinaires et les infections de kystes, les hématuries macroscopiques et les calculs rénaux. La fonction rénale reste relativement bien préservée pendant une durée étonnamment longue. Le plus souvent uniquement lorsque les reins sont massi-

vement hypertrophiés, il se produit une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG) et finalement, une insuffisance rénale terminale. L'âge moyen auquel la dialyse devient nécessaire est de 55–60 ans, mais il varie fortement à la fois au niveau inter- et intrafamilial.

Options thérapeutiques jusqu'alors disponibles en cas de PKRAD

La prise en charge des patients atteints de PKRAD se limitait jusqu'alors au traitement des complications: antibiothérapie en cas d'infections de kystes; analgésiques; plus tard, traitement des conséquences de l'insuffisance rénale; et finalement, traitement de substitution rénale. Le traitement de l'hypertension artérielle revêt une importance majeure. Outre la prévention des lésions d'organes cibles d'origine hypertensive, un contrôle strict de la pression artérielle par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine semble également ralentir la croissance des kystes et pourrait ainsi contribuer à retarder la détérioration de la fonction rénale [2]. La prise de ces médicaments devrait bien entendu être poursuivie sous traitement par tolvaptan.

Tolvaptan en cas de PKRAD: physiopathologie et efficacité clinique

La fonction des gènes responsables de la PKRAD n'est pas totalement élucidée à ce jour. Il est toutefois connu depuis longtemps que la concentration du messenger secondaire adénosine monophosphate cyclique (AMPc) est accrue dans les cellules épithéliales tubulaires kystiques, ce qui d'une part favorise la prolifération de ces cellules et d'autre part favorise la sécrétion de liquide dans les kystes. La production d'AMPc dans le néphron distal est essentiellement stimulée par la vasopressine (ADH) via le récepteur V2, qui y est exprimé sélective-



Andreas D. Kistler

ment et, dans différents modèles animaux, son blocage a entraîné une inhibition de la croissance des kystes et de la progression de l'insuffisance rénale (fig. 1). Dans l'étude conduite en vue de son autorisation, l'antagoniste sélectif des récepteurs V2 tolvaptan a été comparé à un placebo durant 3 ans chez 1445 patients atteints de PKRAD âgés de 18–50 ans avec un volume rénal total (voir ci-dessous) supérieur à 750 ml et une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min. Dans cette étude, la croissance annuelle du volume rénal a pu être réduite de 5,5 à 2,8% et la diminution annuelle du DFG a pu être réduite de 3,70 à 2,72 ml/min/1,73 m² [3]. Cet effet était comparable chez les patients avec fonction rénale normale ou modérément altérée [4], mais aucune donnée n'est encore disponible pour les patients avec insuffisance rénale sévère. Le traitement a également eu un effet positif sur l'incidence des douleurs rénales et des maux de dos, ainsi que sur l'hématurie et les infections urinaires (réduction du risque relatif de respectivement 23, 25, 45 et 34%). Le traitement n'a montré aucun effet sur l'hypertension artérielle et la protéinurie [3]. Etant donné que le récepteur V2 est uniquement exprimé dans les reins, le tolvaptan n'agit pas sur les manifestations extra-rénales de la PKRAD, tels que les kystes hépatiques et les anévrismes de la base du cerveau. Des données concernant à la fois le traitement à long terme (étude d'extension) et l'efficacité en cas d'insuffisance rénale plus sévère sont attendues dans un futur proche.

Tolvaptan en cas de PKRAD: effets indésirables et prix

Malheureusement, les effets positifs du tolvaptan ont un prix. Aux coûts thérapeutiques s'élevant à 25700 CHF par an s'ajoutent deux effets indésirables majeurs:

- L'inhibition de l'ADH entraîne un diabète insipide iatrogène avec polyurie et nycturie prononcées. Il est dès lors essentiel que les patients traités veillent à boire suffisamment et interrompent la prise du médicament en cas de risque de déshydratation (diarrhée, etc.).
- Chez 4,9% des patients traités par tolvaptan (vs 1,2% sous placebo), une élévation des transaminases réversible mais potentiellement pertinente sur le plan clinique a été observée; dans deux cas, il y avait des facteurs de risque biochimiques d'hépatotoxicité sévère (qui ne s'est toutefois produite dans aucun des cas). Par conséquent, des contrôles des enzymes hépatiques sont nécessaires à un rythme mensuel au cours des 18 premiers mois de traitement, puis à un rythme trimestriel.

Parmi les autres effets indésirables plus rares ou moins pertinents figuraient une légère augmentation du sodium sérique (une hypernatrémie >150 mmol/l est survenue chez 4,0% des patients sous tolvaptan vs 1,4% des patients sous placebo) et une hyperuricémie avec goutte symptomatique dans 2,9 vs 1,4% des cas. Après l'initiation du traitement, il se produit une légère augmentation aiguë et réversible de la créatinine sérique, ce qui est probablement attribuable à un effet hémodynamique pré-rénal. Par ailleurs, le tolvaptan est métabolisé via le CYP3A et la glycoprotéine P (P-gp) et il interagit avec divers médicaments. L'administration concomitante de tolvaptan avec de puissants inducteurs du CYP3A et de la P-gp (par ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis) doit être évitée; en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur (par ex. ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil, kétoconazole, clarithromycine), la dose de tolvaptan doit être réduite.

Ces aspects sont d'autant plus pertinents qu'il s'agit d'un traitement qui doit être pris durant de nombreuses années, voire des décennies. Tandis que le prix et les effets indésirables du traitement seraient difficilement justifiables chez les patients atteints de PKRAD d'évolution légère (qui, indépendamment d'un traitement, ne nécessiterait peut-être jamais de traitement par dialyse), un traitement devrait être initié précocement chez les patients atteints d'une PKRAD d'évolution rapide afin d'obtenir un ralentissement maximal de la progression de la maladie.

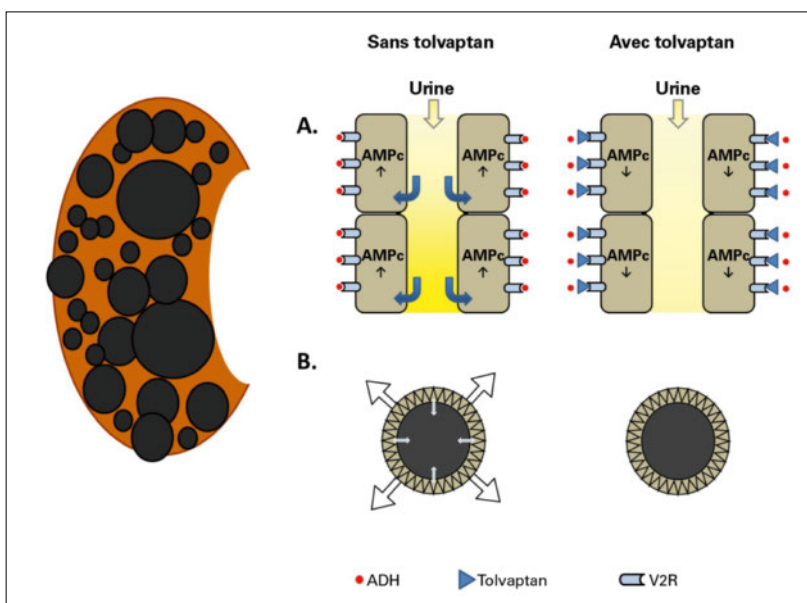


Figure 1: Le tolvaptan inhibe les récepteurs de l'ADH de type 2 (V2R) dans les reins (A) et il réduit la concentration intracellulaire d'AMPc. Il en résulte une réduction de la capacité de concentration des urines dans l'épithélium tubulaire normal et une polyurie (A), ainsi qu'une croissance réduite des kystes (B).

Comment le pronostic peut-il être évalué chez les patients atteints de PKRAD?

Comme déjà mentionné, le DFG et la créatinine sérique restent pendant longtemps normaux en raison de mécanismes compensatoires. Par conséquent, le DFG ne constitue pas un bon biomarqueur au stade précoce, d'autant plus que son estimation (DFGe) est imprécise dans la fourchette supérieure. Au stade précoce, le meilleur marqueur de substitution de la progression de la maladie est le volume rénal total (VRT = rein droit + rein gauche). Au moyen de mesures exactes répétées du VRT, il est possible de quantifier directement la progression, ce qui s'avère toutefois fastidieux et sujet à erreurs.

Alternativement, une détermination unique du VRT ajusté à la taille en relation avec l'âge du patient permet d'évaluer le pronostic: si cette valeur est supérieure à la médiane pour l'âge correspondant, une progression plus rapide que la moyenne est à supposer, et vice-versa.

Le volume rénal peut être évalué approximativement par échographie, mais cette méthode est très imprécise justement en cas de volume fortement augmenté des reins. Il peut être déterminé plus précisément par tomodensitométrie ou mieux (car pas d'exposition aux radiations), par imagerie par résonance magnétique (IRM). Le volume rénal peut être estimé soit en utilisant une formule ellipsoïde (ce qui est suffisant pour estimer le pronostic au moyen d'une seule détermination du VRT en relation avec l'âge) ou par des méthodes volumétriques spécifiques basées sur des logiciels (ce qui est nettement plus précis et devrait être privilégié pour calculer la progression du volume au moyen de volumétries répétées, mais est toutefois rarement indiqué dans la routine clinique).

Parmi les autres facteurs pronostiques figurent l'anamnèse familiale (âge auquel les parents ont débuté les dialyses), le type de mutation génétique (mais ce facteur est rarement analysé), ainsi que les caractéristiques cliniques (sexe masculin et survenue précoce d'une hypertension artérielle, d'une hématurie macroscopique, de douleurs des flancs ou d'infections kystiques).

Quels patients atteints de PKRAD sont éligibles à un traitement par tolvaptan?

Dans une prise de position, la société européenne de néphrologie (ERA-EDTA) a défini un algorithme sur la base de critères mentionnés ci-dessus afin d'identifier les patients atteints de PKRAD de progression rapide [5]. Sur la base des données actuellement disponibles, il n'est toutefois pas encore possible de déterminer défi-

nitivement chez quels patients un traitement par tolvaptan présenterait un bon rapport coût-efficacité, si un tel traitement serait au juste rentable et de combien de temps la nécessité de dialyse peut être repoussée par année de traitement par tolvaptan. D'après des estimations, la nécessité de dialyse pourrait être repoussée d'1 an pour 3,5 à 7 ans de traitement médicamenteux.

Outre les considérations relatives au rapport coût-efficacité, il est également déterminant de savoir si un patient est disposé à prendre durant des années un traitement grevé d'effets indésirables et à se soumettre aux contrôles de laboratoire indispensables. Enfin, l'expérience disponible en cas d'insuffisance rénale avancée est limitée. Par conséquent, le tolvaptan est uniquement autorisé en cas de DFGe >30 ml/min/1,73 m² et l'initiation d'un traitement par tolvaptan est uniquement recommandée en cas de DFGe >45 ml/min/1,73 m². Le tolvaptan est contre-indiqué chez les enfants et les femmes enceintes, ainsi que lorsqu'une hydratation suffisante ne peut être garantie.

En conformité avec l'Agence européenne des médicaments (EMA), le Compendium suisse des médicaments exige, pour l'indication du tolvaptan, la présence de «signes d'évolution rapide de la maladie» en plus d'une maladie rénale chronique de stade 1–3. Des critères de progression rapide ont été définis dans la Liste des spécialités comme condition pour une prise en charge des coûts par la caisse-maladie. Ces critères s'inspirent largement des critères de l'ERA-EDTA mentionnés ci-dessus.

Qui doit poser l'indication d'un traitement par tolvaptan et initier le traitement?

Comme mentionné ci-dessus, la décision thérapeutique requiert une stratification préalable du risque, qui englobe le plus souvent une volumétrie rénale basée sur l'IRM. Dispenser des conseils compétents aux patients implique une expertise et une expérience dans la prise en charge des patients atteints de PKRAD et la surveillance thérapeutique nécessite une connaissance précise des effets et effets indésirables du tolvaptan. Par conséquent, la Liste des spécialités stipule que le tolvaptan peut uniquement être prescrit par les hôpitaux dotés d'un service de néphrologie et par les spécialistes en néphrologie qui ont, en outre, bénéficié d'une formation spécifique dispensée par le fabricant Otsuka.

Nous recommandons que pour la stratification du risque et la pose de l'indication, les patients atteints de PKRAD soient adressés à un centre de néphrologie ayant une expérience correspondante et ayant accès à

Tableau 1: Résumé et recommandations.

Le tolvaptan (Jinarc®) représente un traitement spécifique de la PKRAD qui limite la progression de la maladie. Toutefois, en raison de son prix et de ses effets indésirables, seuls les patients ayant une PKRAD de progression rapide sont éligibles.

Toutes les personnes adultes ayant un risque génétique de PKRAD (anamnèse familiale) devraient être informées de la possibilité d'un traitement par tolvaptan afin de faciliter la décision quant à un dépistage échographique de la PKRAD.

Tous les patients atteints de PKRAD devraient faire l'objet d'une évaluation quant à un traitement par tolvaptan. A cet effet, nous recommandons d'adresser les patients à un centre de néphrologie spécialisé.

La décision thérapeutique doit être prise individuellement et elle devrait prendre en compte à la fois le résultat de la stratification du risque, la limitation figurant dans la Liste des spécialités, les recommandations de l'ERA-EDTA, ainsi que les souhaits et priorités du patient.

La prescription du tolvaptan requiert des connaissances spécifiques et une expérience ou une formation relative à la PKRAD et aux propriétés du tolvaptan.

Les praticiens généralistes devraient également connaître les principales contre-indications du tolvaptan (valeurs hépatiques élevées; hypernatrémie, déplétion volémique et incapacité à ressentir la soif ou à la satisfaire; grossesse et allaitement) et ses principaux effets indésirables (polyurie, nycturie, déshydratation; hépatotoxicité potentielle).

une méthode standardisée basée sur l'IRM pour la détermination du volume rénal. Une décision thérapeutique devrait être prise après avoir tenu compte de toutes les informations pronostiques et après avoir fourni des informations détaillées au patient. Après la titration de la dose initialement nécessaire, les contrôles de laboratoire mensuels qui s'imposent par la suite peuvent éventuellement être réalisés au cabinet du médecin de famille, avec une transmission des résultats au néphrologue prescripteur (tab. 1).

Qu'est-ce qui change pour les patients atteints de PKRAD et leur médecin de famille depuis la mise sur le marché du tolvaptan?

Tandis que jusqu'alors, faute d'options thérapeutiques, de nombreux patients atteints de PKRAD étaient uniquement adressés à un néphrologue lors de la survenue de complications, il convient désormais de réaliser

une stratification précoce du risque chez tous les patients atteints de PKRAD. A cet effet, il est indispensable d'adresser les patients à un néphrologue, idéalement dans un centre disposant d'une expérience correspondante.

Les apparentés au premier degré des patients atteints de PKRAD devraient également être informés de l'option thérapeutique désormais disponible. Cette option thérapeutique constitue un argument majeur pour la réalisation d'un dépistage échographique pré-symptomatique.

Enfin, les internistes généralistes et les médecins de famille devraient connaître les principaux effets indésirables du tolvaptan (polyurie, élévation des enzymes hépatiques), ainsi que son potentiel d'interactions.

Disclosure statement

ADK a perçu des indemnités financières de la part de Otsuka Pharmaceutical GmbH pour la participation à un «advisory board». OB a perçu des honoraires de la part de Otsuka Pharmaceutical GmbH pour la participation à des «advisory boards» ainsi que pour des exposés. DF a perçu un «unrestricted research grant» ainsi que des honoraires de consultation de la part de Otsuka Pharmaceutical GmbH. PYM a perçu des indemnités financières de la part de Otsuka Pharmaceutical GmbH pour la participation à un «advisory board». OD est membre du comité de pilotage de l'étude TEMPO 3-4; il a reçu des subventions de recherche de Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. (Princeton, NJ).

Références

- 1 Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun (Epub ahead of print).
- 2 Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2255–66.
- 3 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407–18.
- 4 Torres VE, Higarashi E, Devuyst O, et al. Effect of Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3-4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):803–11.
- 5 Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):337–48.

Correspondance:

PD Dr méd.
Andreas David Kistler
Spital Thurgau
Nephrologie
CH-8501 Frauenfeld
Andreas.Kistler[at]stgag.ch