

Polykystose rénale autosomique dominante La longue route vers un traitement efficace

Malgré tous les efforts de recherches, la communauté néphrologique reste assez démunie face à la polykystose rénale autosomique dominante. Les résultats négatifs de deux essais menés avec des inhibiteurs de mTOR et publiés en juillet 2010 ont jeté un froid. Mais les données positives obtenues avec un analogue de la somatostatine dans la polykystose hépatique doivent redonner l'espoir d'un aboutissement favorable des recherches dans la maladie rénale, estime le Pr Dominique Chauveau.

« LA POLYKYSTOSE rénale autosomique dominante (PKD) est une affection fréquente – sa prévalence est estimée à 1/1 000 –, très facile à identifier par échographie dans un contexte familial suggestif, mais devant laquelle nous restons significativement démunis pour éviter la croissance des kystes et l'évolution vers l'insuffisance rénale », souligne le Pr Dominique Chauveau. Malgré la découverte des deux gènes responsables de la PKD, identifiés il y a une quinzaine d'années (PKD1, situé sur le chromosome 16 et PKD2, situé sur le chromosome 4), les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie ont été lents et laborieux.

Il est établi que les produits de ces deux gènes, les polycystines 1 et 2, agissent en amont de multiples voies de signalisation pour partie largement communes.

La mise au jour de ces polycystines a permis de « redécouvrir » le cil primaire et ses fonctions à la surface des cellules tubulaires rénales et de mieux identifier les voies de signalisation intracellulaires en aval. Ces progrès dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie, ainsi que les travaux sur des modèles expérimentaux, ont permis d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques, notamment celle de l'inhibition de mTOR. En effet, le défaut de production de l'une ou l'autre polycystine liée à la mutation du gène PKD1 ou PKD2 responsable de la maladie familiale aboutit à une activation excessive de la voie mTOR, impliquée dans la prolifération des cellules bordant les kystes. Il était donc tentant d'évaluer en premier lieu l'effet des inhibiteurs de mTOR, déjà utilisés en transplantation rénale et dont le profil de tolérance clinique, bien cerné, n'était pas défavorable. Des premiers travaux sur des modèles expérimentaux avaient mis en évidence un effet intéressant, que ces inhibiteurs soient utilisés très tôt ou plus tardivement, dans l'évolution de la maladie polykystique chez le rat. « C'est dans ce contexte que deux essais cliniques (1, 2) ont été réalisés chez des patients ayant une fonction rénale normale ou modérément altérée, dont l'objectif primaire était la réduction de la vitesse de croissance du volume rénal, et l'un des critères secondaires, l'évolution du débit de filtration glomérulaire. Essais dont les résultats, publiés l'été dernier, étaient négatifs », précise le Pr Chauveau.

La première étude a comparé en double aveugle l'évérolimus à un placebo chez 433 patients suivis pendant deux ans. Dans la seconde, 100 patients ont été tirés au sort pour recevoir du sirolimus ou un traitement standard, et ce pendant dix-huit mois. Dans

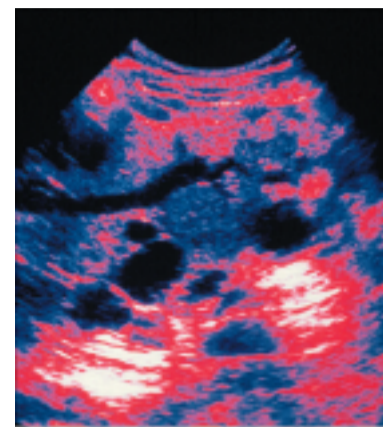
l'un et l'autre cas, l'inhibition de mTOR n'a pas permis de réduire la croissance des kystes.

« Ces résultats négatifs ont bien sûr jeté un froid dans la communauté néphrologique, d'autant que les deux molécules testées étaient proches et que leur tolérance s'est montrée en phase avec ce qui était attendu, les effets indésirables étant fréquents, mais acceptables », rappelle le Pr Chauveau.

Autres pistes thérapeutiques. D'autres voies thérapeutiques sont en cours d'exploration. L'essai clinique le plus avancé évalue un antagoniste des récepteurs V2 de l'hormone antidiurétique (ADH) : le tolvaptan. Cet essai devrait se poursuivre jusqu'à la fin 2011 ou le début 2012, et ses résultats seront connus 6-9 mois plus tard. Toutefois, les observations faites sur des volontaires sains ont permis de montrer la bonne tolérance de ce traitement, dont le seul effet secondaire notable est la polyurie, qui est dose-dépendante et considérée comme acceptable par la majorité des volontaires traités. Du fait de sa spécificité, le tolvaptan a peu d'effets extrarénaux. D'autres molécules, inhibant des voies de signalisation en aval des polycystines font, ou devraient, très prochainement, faire l'objet d'éva-

luations cliniques. Bien que les données expérimentales soient encourageantes, ces molécules sont moins spécifiques que le tolvaptan, ce qui expose au risque de survenue d'effets indésirables plus nombreux et plus sévères. Il sera difficile d'être certain de la balance avantage (rénal)/inconvenient (extrarénal) sans un suivi notablement prolongé (de 5 à 10 ans, voire davantage) de produits comme les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Un espoir devenu réalité dans la polykystose hépatique massive. Dans la bataille contre les kystes, il faut souligner les résultats positifs obtenus avec deux analogues de la somatostatine dans deux essais cliniques menés dans la polykystose hépatique. La croissance des kystes, dans le rein comme dans le foie, est caractérisée par une prolifération cellulaire, un défaut d'apoptose et la sécrétion d'un fluide kystique. Cette dernière est favorisée par la délocalisation de transporteurs et l'hyperexpression de facteurs de croissance et de récepteurs hormonaux. La somatostatine et ses analogues sont capables de bloquer les récepteurs spécifiques V2, V3 et V5 et de réduire les sécrétions biliaires et intrakystiques dans le foie. Les études, toutes deux randomi-



Deux gènes responsables

sées, contrôlées en double aveugle, ont évalué l'une le lanréotide pendant six mois (3), l'autre l'octréotide pendant douze mois (4). Elles ont mis en évidence la capacité de ces molécules à réduire le volume hépatique, respectivement de 2,9 % et d'environ 5 % chez les patients recevant le principe actif, alors que le volume du foie augmentait de 1 à 32 % dans le groupe placebo; et à diminuer la gêne fonctionnelle chez des patients handicapés par une polykystose hépatique massive, mais dont la fonction rénale était normale ou modérément altérée. Des questions restent ouvertes, concernant notamment la persistance de l'effet à plus long terme, ou la posologie opti-

male. Ces médicaments n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, mais des démarches en ce sens sont susceptibles d'être entreprises.

« Le chemin risque d'être long et lent avant qu'un traitement durable puisse être proposé, mais les données acquises dans le foie laissent espérer que les tentatives thérapeutiques menées dans la maladie polykystique rénale puissent être un jour favorables », conclut le Pr Dominique Chauveau.

> Dr ISABELLE HOPPENOT

D'après un entretien avec le Pr Dominique Chauveau, service de néphrologie et immunologie clinique, CHU Rangueil, Toulouse.
(1) Walz G et coll. Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363(9):830-40. Epub 2010 Jun 26. NEJMoa1003491.
(2) Serra AL et coll. Sirolimus and Kidney Growth in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363(9):820-9. Epub 2010 Jun 26. NEJMoa0907419.
(3) Van Keimpema L et coll. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009 Nov;137(5), Issue 5:661-8.e1-2. Epub 2009 Jul 29.
(4) Hogan MC et coll. Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;21(6):1052-61. Epub 2010 Apr 29. ASN.2009121291.

Insuffisance rénale chronique

Faut-il individualiser le traitement de l'anémie ?

La question de l'individualisation du traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique est aujourd'hui débattue. Si les recommandations fixent une cible thérapeutique identique chez tous les patients, les données de deux études incitent à porter une attention particulière aux malades résistants aux agents stimulants de l'érythropoïèse. Les explications du Pr Gilbert Deray.

LA RÉPONSE à la question de l'individualisation du traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique n'est pas univoque, étant à la fois négative et positive. « Négative, car les recommandations dont nous disposons fixent la même cible thérapeutique pour tous les patients : un taux d'hémoglobine compris entre 11 et 12 g/dl, sans dépasser 13 g/dl de façon intentionnelle », précise le Pr Gilbert Deray.

Ces chiffres sont issus de quatre études princeps : TREAT (1), CREATE (2), CHOIR (3), menées chez des patients en insuffisance rénale chronique non dialysés, et l'étude de A. Besarab (4), publiée en 1998, qui portait sur des patients dialysés. Aucune de ces quatre études n'a montré de bénéfice à normaliser l'hémoglobine ou l'hématocrite. « Et deux d'entre elles montrent une augmentation du risque cardio-vasculaire chez les patients inclus dans un groupe visant à normaliser l'hémoglobine ou l'hématocrite », ajoute le Pr Deray (voir encadré).

Pour mémoire, dans l'étude américaine CHOIR, plus de 1400 patients avaient été traités en ouvert avec une cible de taux d'hémoglobine de 11,3 g/dl ou de 13,5 g/dl. L'étude avait été interrompue après un délai de suivi moyen de 16 mois en raison d'un excès d'événements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux [AVC], hospitalisations

pour insuffisance cardiaque) dans le groupe « normalisé ». L'étude de A. Besarab, plus ancienne, avait comparé deux groupes de 600 patients, traités par agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) avec un objectif d'hématocrite de 42 % versus 30 %. Au terme de 29 mois, l'étude avait été arrêtée du fait d'un excès de décès et d'infarctus du myocarde non fatals dans le groupe visant à normaliser l'hématocrite. Toutefois, ces résultats globaux masquent des disparités et l'on peut distinguer en fait deux grands types de patients : ceux qui sont résistants aux ASE et ceux qui ne le sont pas.

Lorsque la cible n'est pas atteinte. Dans l'essai CHOIR et dans l'étude de A. Besarab, l'augmentation de la morbi-mortalité a été observée chez les patients du groupe visant à normaliser l'hémoglobine, mais qui n'avaient pas atteint la cible. Dans ce cadre, « ce n'est pas le niveau d'hémoglobine

qui est en cause, mais l'administration de fortes doses d'ASE sans qu'elles ne permettent pour autant la normalisation du taux d'hémoglobine. Et les analyses montrent que ces patients sont ceux qui présentent le plus de comorbidités », indique le Pr Deray. Ces données soulignent donc que, chez le patient résistant, il ne faut pas augmenter les doses d'ASE (pas plus de 25 000 unités/semaine ou équivalent en microg) pour atteindre les cibles et qu'il est préférable de traiter les comorbidités. « Une attention particulière sera portée en cas d'antécédents d'AVC, car il est possible que le risque d'AVC soit augmenté si le traitement vise à normaliser le taux d'hémoglobine », estime le Pr Deray, qui souligne que, sur le plan pratique, il est essentiel, chez tous les patients, de dépister et traiter toutes les comorbidités qui induisent une résistance aux ASE, en particulier la carence martiale. Il n'est pas inutile de rappeler les valeurs cibles du coefficient de saturation de la transferrine (supérieure à 20 %) et de la ferritinémie (supérieure à 200 ng/ml).

> Dr I. H.

Les données des études TREAT et CREATE

TREAT (1) a randomisé plus de 4 000 patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux et dont le taux d'Hb était ≤ 11 g/dl pour recevoir soit de la darbepoétin alpha avec un objectif d'Hb à 13 g/dl, soit un placebo.

Si l'ASE a eu un impact positif significatif sur le taux d'hémoglobine et les besoins transfusionnels, elle n'a en revanche pas amélioré le critère primaire (infarctus du myocarde, ischémie myocardique, insuffisance cardiaque, AVC et décès) au terme de quatre ans de suivi. Toutefois, l'incidence des AVC était significativement plus élevée chez les patients traités par ASE (5 % versus 2,6 %, p < 0,001), sans relation avec la pression artérielle. Il n'y a pas eu de surmortalité par cancer dans le groupe ayant reçu l'ASE (6,9 % versus 6,4 %, p = 0,53), mais, dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent de cancer à l'inclusion, les décès par cancer ont été plus fréquents chez ceux traités par darbepoétin.

L'étude CREATE (2) a, quant à elle, inclus 603 patients ayant une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4 et présentant une anémie modérée (taux de Hb compris entre 11 et 12,5 g/dl), qui ont été tirés au sort pour recevoir soit un traitement par époétine bêta immédiat avec un objectif de 13 à 15 g/dl d'Hb, soit un traitement différé par cette même EPO, qui était instauré lorsque l'Hb devenait < 10,5 g/dl, avec un objectif de 10,5 à 11,5 g/dl. Là aussi, la normalisation de l'hémoglobine n'a pas permis d'améliorer le critère primaire, qui était le délai avant le premier événement cardio-vasculaire (mort subite, infarctus du myocarde, angor ou arythmie nécessitant une hospitalisation de plus de 24 heures, insuffisance cardiaque aiguë, AVC ou AIT et complication d'une atteinte artérielle périphérique). Le recours à la dialyse a été significativement plus fréquent dans le premier groupe de patients, chez lesquels des céphalées et des épisodes d'HTA ont été plus souvent rapportés.

D'après un entretien avec le Pr Gilbert Deray, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.
(1) Pfeffer MA et coll. « A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease ». *N Engl J Med.* 2009 Nov 19;361(21):2019-32. Epub 2009 Oct 30.
(2) Drüeke TB et coll. « Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia ». *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2071-84.
(3) Singh AK et coll. « Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease ». *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2085-98.
(4) Besarab A et coll. « The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin ». *N Engl J Med.* 1998 Aug 27;339(9):584-90.