



Service de Néphrologie & Immunologie clinique  
CHU Toulouse



# Essais en cours : le Tolvaptan<sup>®</sup>

Antoine Huart  
Praticien Hospitalier  
Service de Néphrologie et Immunologie Clinique  
Toulouse, le 21/05/2011

## *Qu'est-ce que le Tolvaptan ?*

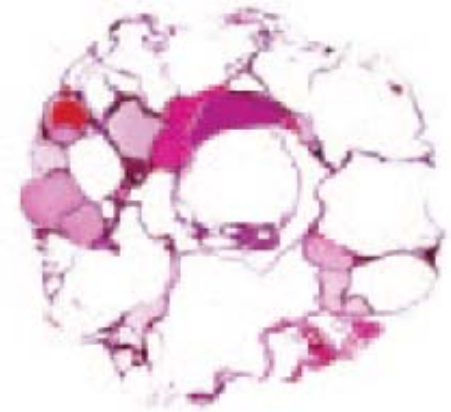
- Inhibiteur sélectif du récepteur de la vasopressine V2
- Développement depuis les années 2000-2004
- Laboratoire OTSUKA
- Effet aquarétique : élimine l'eau

Le tolvaptan a un effet protecteur dans divers modèles de polykystose rénale chez l'animal

**PCK rat**

***Pkd2*<sup>-WS25</sup> mouse**

*sans tolvaptan*



*avec tolvaptan*



## *Chez l'homme, le tolvaptan a été évalué dans diverses maladies en dehors de la polykystose*

- 33 études déclarés
  - AMM en France dans l'hyponatrémie sévère
  - AMM aux Etats-Unis dans l'insuffisance cardiaque

## *Le protocole TEMPO-251*

- Étude internationale mondiale, de 3 ans, en double aveugle,
- 1445 patients inclus, entre mars 2007 et janvier 2009
- Tolvaptan 2/3, placebo 1/3
- Points testés :
  - Modification du volume des reins
  - Survenue des complications liées à la polykystose (insuffisance rénale, HTA, douleurs,...)
- À qui s'adresse cet essai ?
  - Moins de 50 ans
  - Patients atteints d'une polykystose rénale avec taille des reins > 750 ml
  - Fonction rénale > 60 ml/min

## *Schéma de l'étude Tempo testant letolvaptan dans la polykystose rénale dominante (durée : 3 ans)*

Phase  
d'augmentation  
des doses

Phase  
d'entretien



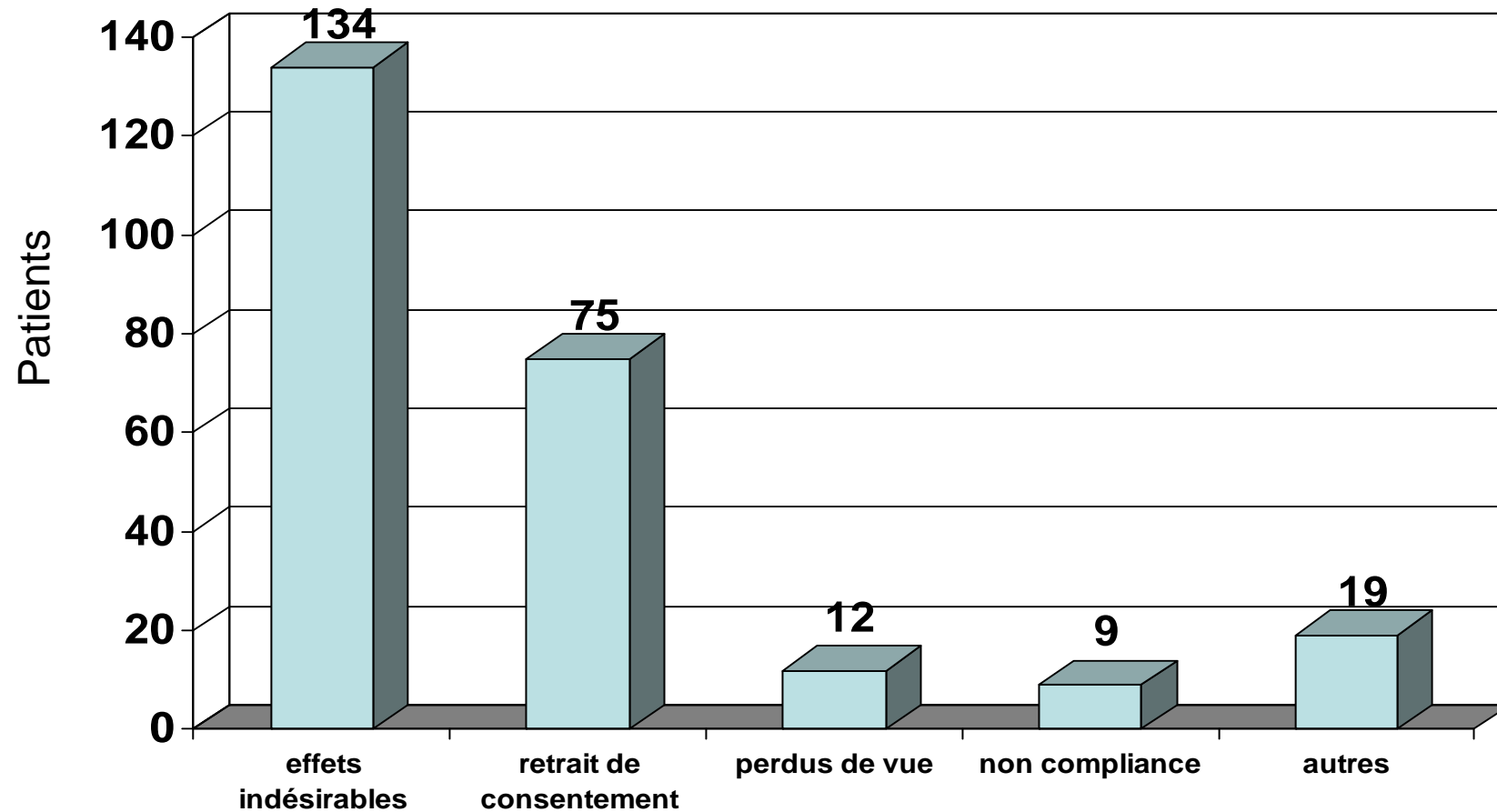
## *Inclusion*

- Dans le centre à Rangueil,
  - 34 patients sélectionnés
  - 28 inclus
  - 23 ont poursuivis le protocole
- Au total, dans le monde,
  - 1445 patients inclus
  - 249 patients ont “abandonnés” (soit 17.2%)
- Fin de l'étude en janvier 2012



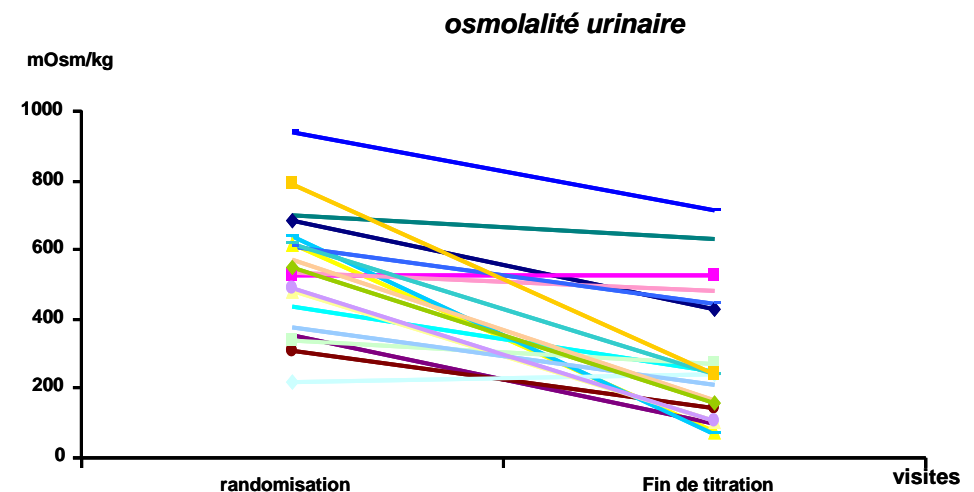


## *Raisons des abandons précoces*



## *Ce qui a été constaté ... expliquant en partie les abandons précoces*

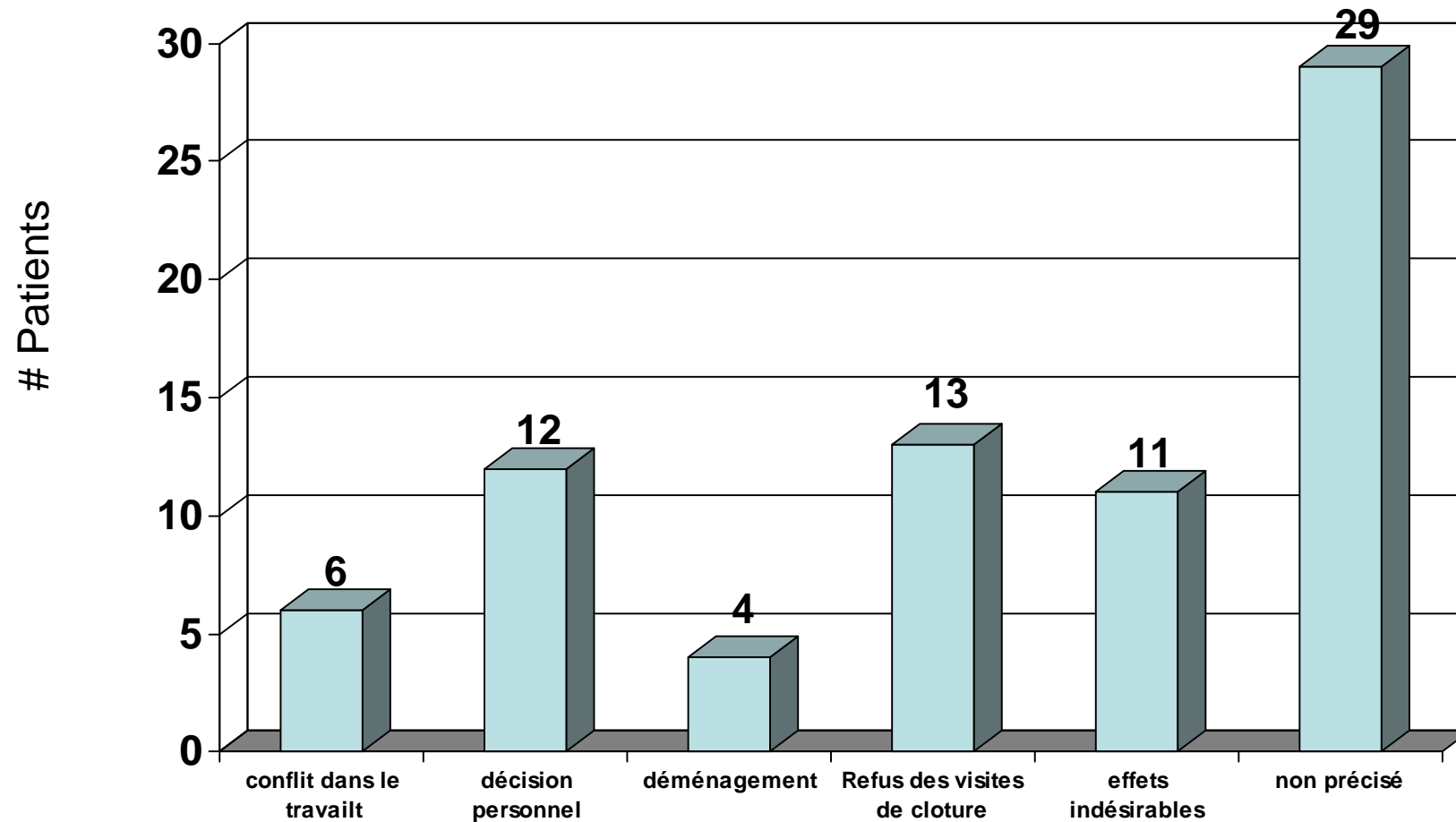
- Dilution des urines
- Polyurie parfois très importante
- soif, sécheresse  
de la bouche



## *Ce qui a été constaté ... autres effets...*

- Altération du bilan biologique hépatique
  - Exceptionnellement symptomatique
  - À surveiller au début du traitement
- Le Tolvaptan interagit avec d'autres médicaments ou produits du quotidien  
*(par le cytochrome CYP3A4)*

## Retrait de consentement



## *Comment prévenir ces effets...?*

- Pas de réelle solution
- Compenser par une prise de boisson abondante
- Habitude dans la vie du patient...
  
- Diminution des doses...



Service de Néphrologie & Immunologie clinique  
CHU Toulouse



## *Résultats...?*

- Pas d'effet indésirable justifiant l'arrêt de l'étude
- Pré-étude encourageante
- Pas de résultats avant 2012-13 ...



Service de Néphrologie & Immunologie clinique  
CHU Toulouse



## *Dans l'attente, le protocole TEMPO-271 : extension de l'étude 251*

- Étude ouverte = pas de placebo !!
- Durée : 2 à 5 ans
- Début : fin 2010
- Points testés :
  - Modification du volume des reins
  - Survenue des complications liées à la polykystose (insuffisance rénale, HTA, douleurs,...)
- À qui s'adresse cet essai ?
  - Patients inclus dans l'étude TEMPO-251
  - Fonction rénale > 30 ml/min



Service de Néphrologie & Immunologie clinique  
CHU Toulouse



## *Schéma de l'étude*

- Identique à l'étude 251
- Suivi espacé
- Résultats dans quelques années...