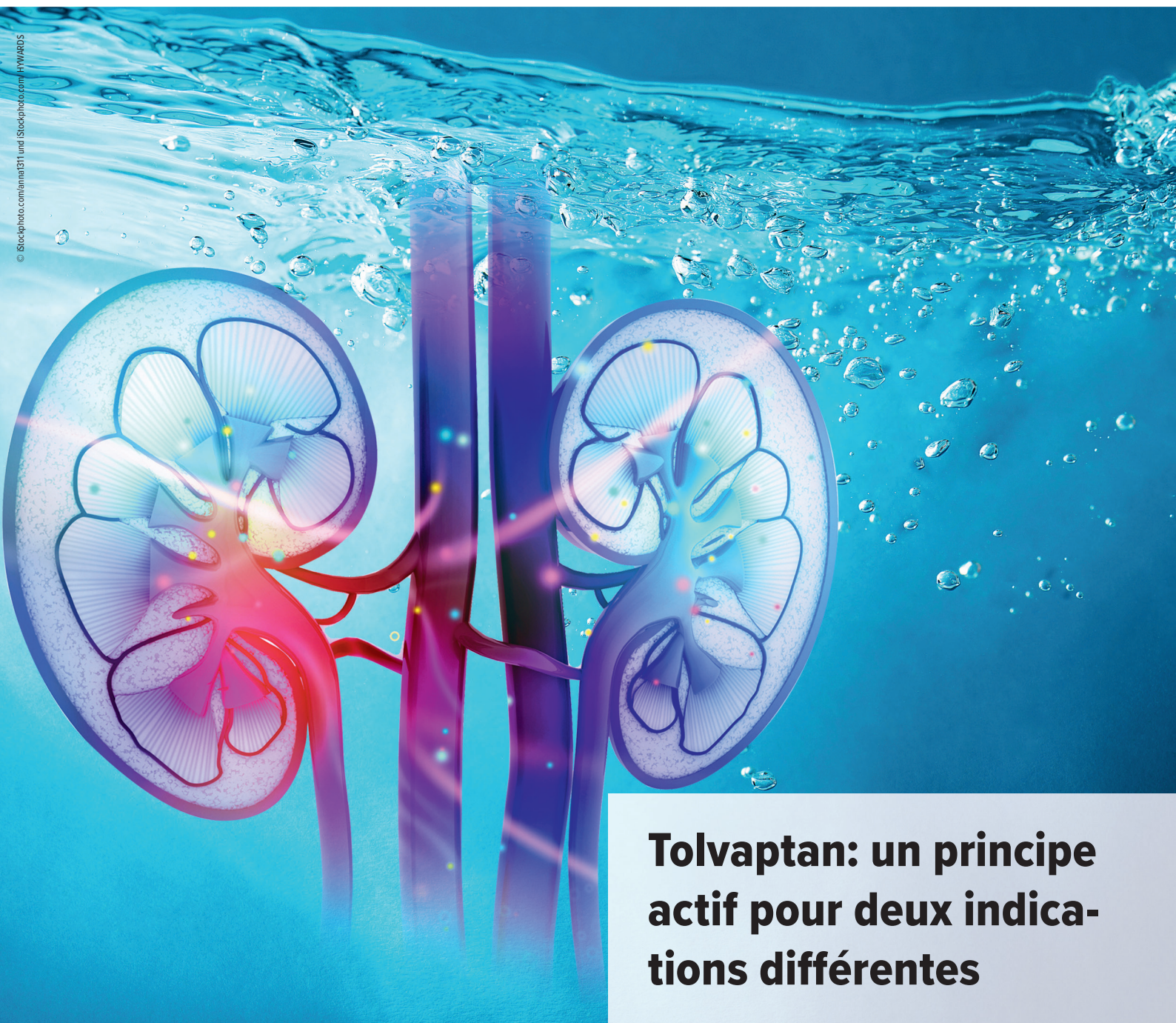




Tolvaptan: un principe actif pour deux indica- tions différentes

Congrès annuel de la Société Suisse de Néphrologie (SSN)

Tolvaptan: un principe actif pour deux indications différentes

Le tolvaptan, un antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine (Jinarc®), s'est imposé ces dernières années dans le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD). Ce principe actif a maintenant été aussi autorisé en Suisse sous le nom commercial Samsca® pour le traitement de l'hyponatrémie secondaire au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Lors d'un symposium satellite, les participants au Congrès annuel de la SSN ont pu s'informer sur le traitement par le tolvaptan dans ces deux indications très différentes.

Le tolvaptan, un antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine (RV2) (Jinarc®), est disponible en Suisse depuis env. 3 ans pour le traitement spécifique des patients atteints de PKRAD.¹ Il y a quelques mois, ce principe actif a été autorisé à une faible posologie sous le nom commercial Samsca® pour le traitement de l'hyponatrémie chez les patients atteints de SIADH.² Lors du Congrès annuel de la Société Suisse de Néphrologie, le Prof. Dr méd. Pierre Yves Martin de l'HUG a illustré le développement clinique fascinant du tolvaptan pour ces indications très différentes. «Le tolvaptan, autorisé depuis 2004 dans différents pays, a initialement été développé pour antagoniser les effets antidiurétiques de la vasopressine», a déclaré le Prof. Martin lors du symposium satellite soutenu par Otsuka.³ On a découvert à peu près en même temps dans le modèle animal de la PKRAD que l'antagonisme du récepteur V2 pouvait influencer la concentration d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).^{4,5} Sur la base de ces connaissances, un vaste programme clinique a été réalisé, à la suite duquel ce principe actif a été autorisé tout d'abord au Japon en 2014, puis dans les années suivantes également dans l'UE et en Suisse, pour le traitement spécifique des patients atteints de PKRAD.

Jinarc® désormais autorisé également dans la PKRAD lors d'une MRC de stade 4

Le Prof. Dr méd. Rudolf Wüthrich, Directeur de la Clinique de néphrologie à l'USZ et Président de la Société Suisse de Néphrologie, a rendu compte de l'état actuel du traitement de la PKRAD. Différents principes actifs font actuellement l'objet d'études cliniques. Mais le tolvaptan reste le seul traitement autorisé qui peut retarder la croissance des kystes et l'altération

de la fonction rénale chez les patients atteints de PKRAD et qui a par ailleurs une influence favorable sur les symptômes associés à la maladie, tels que les douleurs.^{6,7} «Nous disposons de plus de 10 ans d'expérience dans l'utilisation du tolvaptan lors d'études cliniques», a déclaré le Prof. Wüthrich. Comme l'a montré une analyse récente de données de suivi d'une durée allant jusqu'à 11 ans, le traitement par le tolvaptan permet de retarder la baisse du débit de filtration glomérulaire pendant de nombreuses années.⁸ «Ceci nous autorise à espérer que les patients atteints de PKRAD nécessiteront une épuration extrarénale plus tard au cours de la maladie», a déclaré le Prof. Wüthrich.

Comme ce spécialiste l'a souligné, le traitement par le tolvaptan (Jinarc®) est également autorisé depuis la fin octobre 2019 chez les patients atteints d'une MRC de stade 4. Cette extension d'indication repose sur les résultats de l'étude REPRISE⁹ qui a montré que le traitement par le tolvaptan contribue aussi au maintien de la fonction rénale au stade avancé d'une PKRAD. Pour la garantie de prise en charge des coûts, il convient de tenir compte de la limitation adaptée de l'OFSP qui tient désormais une liste des centres de néphrologie remplissant les critères de remboursement du tolvaptan (Jinarc®).^{10,11}

Samsca®: traitement efficace de l'hyponatrémie secondaire au SIADH

L'hyponatrémie, caractérisée par une concentration sérique de sodium (Na⁺) <135 mmol/l, est le trouble électrolyte le plus fréquent et peut être attribuée à un SIADH dans env. 50% des cas.¹² «L'hyponatrémie a de multiples visages», a déclaré le PD Dr méd. Volker Burst de la Clinique universitaire de Cologne lors de son exposé

sur son expérience du tolvaptan (Samsca®). Les symptômes cliniques dépendent de l'importance et de la vitesse d'installation de l'hyponatrémie. Tandis que le traitement de l'hyponatrémie sévère est contesté en présence de symptômes d'une urgence tels que des troubles de la conscience, des convulsions et un coma, une hyponatrémie légère à modérée n'est souvent pas traitée. «Cela est dû au fait que les patients sont asymptomatiques ou que l'hyponatrémie passe inaperçue, car les symptômes généraux présentés, tels que céphalées, nausées ou troubles de l'attention, sont non spécifiques».

On a tenté ces dernières années de mieux évaluer et décrire les conséquences d'une hyponatrémie. Renneboog et al. ont ainsi montré dans une étude qu'une hyponatrémie légère chronique est associée à une nette augmentation du taux de chutes chez les personnes âgées.¹³ On suppose que des troubles de la marche et une diminution de l'attention, secondaires au trouble électrolytique, en sont la cause. Un résultat comparable a été obtenu dans une étude menée auprès de 122 patients présentant une hyponatrémie légère et ayant dû être hospitalisés après une chute.¹⁴ «Le concept d'hyponatrémie asymptomatique ne résiste pas à une analyse approfondie», a déclaré le néphrologue qui a plaidé en faveur de la correction d'une hyponatrémie légère.

La qualité de vie augmente après la correction de l'hyponatrémie

Le traitement d'urgence de l'hyponatrémie sévère consiste habituellement en l'administration d'une solution de chlorure de sodium hypertonique (NaCl à 3%). Le traitement classique de l'hyponatrémie légère et peu symptomatique observée dans le cadre d'un SIADH est une restriction hy-

drique.¹⁵ L'effet du traitement est toutefois limité: lors d'une quantité de boisson <500 ml/24h, le Na⁺ sérique augmente en moyenne de 2,3 mmol/l par jour. Une autre option thérapeutique est l'induction d'une diurèse osmotique. «Mais les patients ne tolèrent souvent que peu de temps la prise des quantités de sel ou d'urée nécessaires», a déclaré le spécialiste.

Le tolvaptan, antagoniste du RV2 (Samsca®) autorisé également en Suisse depuis septembre 2019, représente une nouvelle option thérapeutique. L'autorisation du tolvaptan a reposé sur les résultats des deux études SALT-1 et 2, en double aveugle, multicentriques, randomisées et contrôlées contre placebo.^{16,18} Celles-ci ont montré chez des patients présentant une hyponatrémie euvolémique que le Na⁺ sérique augmentait de manière plus significative après 4 jours et pendant toute la durée de l'étude de 30 jours (principaux critères d'évaluation) sous le traitement par le tolvaptan que sous le placebo (p<0,001 pour les deux). Les résultats de l'étude de prolongation SALTWATER, réalisée en ouvert sur 2 ans, ont démontré que le Na⁺ sérique restait également stable sous un traitement au long cours par le tolvaptan.¹⁷ Mais le traitement par le tolvaptan n'a pas influencé seulement l'hyponatrémie. Comme l'a montré l'analyse de la qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide du questionnaire SF-12, la correction du Na⁺ sérique a aussi amélioré la santé physique et psychique des sujets atteints.¹⁸

Eviter des surcorrections

Comme l'a montré une analyse réalisée chez plus de 1500 patients présentant un SIADH et inclus aux USA et dans l'UE dans le registre de l'hyponatrémie initié à l'aide d'Otsuka, le tolvaptan a eu une efficacité comparable à celle du traitement par une

solution hypertonique de chlorure de sodium pour corriger le Na⁺ sérique.¹⁹ La survenue de surcorrections définies comme une augmentation de la concentration sérique de Na⁺ >10 mmol/l/jour a été observée le plus souvent sous le traitement par une solution hypertonique de chlorure de sodium, suivie par le tolvaptan.

Selon une étude, la survenue de surcorrections avec le tolvaptan semble être observée plus fréquemment dans les «conditions de vie réelle» que dans les études cliniques.²⁰ Le spécialiste a déclaré à ce propos: «Le tolvaptan est un médicament très efficace et il faut savoir comment l'utiliser correctement».

Pour minimiser le risque de surcorrection, il convient de surveiller étroitement le statut volumique et le Na⁺ sérique pendant la phase de titration: le Na⁺ sérique doit être contrôlé environ 4 à 6 heures après l'instauration du traitement par le tolvaptan. L'augmentation du Na⁺ sérique ne doit pas dépasser 6 mmol/l en 6 heures ou 8 mmol/l en 6–12 heures. Un apport liquidien suffisant permet d'éviter une augmentation trop importante du Na⁺ sérique.² La prudence est de rigueur lors du traitement de patients présentant une hyponatrémie prononcée. «Plus le sodium sérique est bas, plus le risque de surcorrection est élevé», a déclaré le PD Dr Volker Burst.¹⁸ Il n'existe pas de «One-fits-all approach»: «Comme pour d'autres thérapies, le traitement par Samsca® doit être personnalisé». ■

Compte-rendu:

Regina Scharf, MPH

Journaliste médicale

Source:

Symposium satellite «Explore the role of Tolvaptan in very distinct disease areas», Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH, 51^e Congrès annuel de la Société Suisse de Néphrologie, 4 au 6 décembre 2019, Interlaken

Littérature:

1 Information professionnelle de Jinarc®: www.swissmedicinfo.ch **2** Information professionnelle de Samsca®: www.swissmedicinfo.ch **3** Yamamura Y et al.: OPC-21268, an orally effective, nonpeptide vasopressin V1 receptor antagonist. *Science* 1991; 252: 572-4 **4** Yamaguchi T et al.: Renal accumulation and excretion of cyclic adenosine monophosphate in a murine model of slowly progressive polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 703-9 **5** Gattone VH et al.: Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; 9: 1323-6 **6** Torres VE et al.: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-18 **7** Torres VE et al.: Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 477-89 **8** Edwards ME et al.: Long-term administration of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1153-61 **9** Torres VE et al.: Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1930-42 **10** Liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique; <http://www.spezialitaetenliste.ch/> **11** <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel/Referenzdokumente-zur-Spezialitaetenliste.html> **12** Cuesta M, Thompson CJ: The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 175-87 **13** Renneboog B et al.: Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119: 71.e1-8 **14** Decaux G: Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med* 2006; 119 (Suppl 1): S79-82 **15** Spasovski G et al.: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1-47 **16** Schrier RW et al.: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-112 **17** Berl T et al.: Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-12 **18** Verbalis JG et al.: Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 725-32 **19** Verbalis JG et al.: Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Med* 2016; 129: 537.e9-537.e23 **20** Tzoulis P et al.: Real-life experience of tolvaptan use in the treatment of severe hyponatraemia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol* 2016; 84: 620-6

Information professionnelle abrégée

Jinarc® (tolvaptan) information professionnelle abrégée. Indication: ralentissement de la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) (stades 1 à 4 à l'initiation du traitement), avec des signes d'évolution rapide de la maladie. Posologie: 2 x/jour en dose fractionnée de 45 mg + 15 mg (dose initiale), titration de la dose à 60 mg + 30 mg ou 90 mg + 30 mg. Les patients doivent recevoir la dose maximale tolérée de tolvaptan. Le traitement par le tolvaptan doit être instauré et suivi uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PKRAD et possédant une compréhension approfondie des risques du traitement par le tolvaptan, y compris l'hépatotoxicité et les exigences de surveillance. Contre-indications: hypersensibilité au principe actif, à la benzazépine, aux dérivés de la benzazépine ou à l'un des excipients; présence avant l'initiation du traitement d'une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de signes ou symptômes d'atteinte hépatique qui répondent aux critères d'arrêt définitif du tolvaptan; déplétion volémique; hypernatrémie; anurie; patients ne ressentant pas la soif ou ne pouvant satisfaire leur soif; grossesse; allaitement. Mises en garde et précautions: le tolvaptan a été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT) et, dans de rares cas, à une augmentation concomitante de la bilirubine totale (BT). Des cas d'insuffisance hépatique aiguë exigeant une transplantation du foie ont été rapportés dans le cadre des observations post-commercialisation concernant le tolvaptan dans le traitement de la PKRAD. Pour diminuer le risque d'atteinte hépatique importante et/ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques et de la bilirubine est requis avant le début du traitement par Jinarc, puis tous les mois pendant 18 mois et par la suite régulièrement tous les 3 mois. Une surveillance concomitante des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (tels que fatigue, perte d'appétit, nausées, gêne dans l'hypochondre droit, vomissements, fièvre, éruption cutanée, prurit, urines foncées ou icteré) est recommandée. Déshydratation, obstruction des voies urinaires, équilibre hydro-électrolytique, anomalies de la natrémie, anaphylaxie, diabète sucré, augmentation de l'uricémie, inducteurs du CYP3A et de la P-gp. Interactions: inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A; inducteurs puissants du CYP3A et de la P-gp; substrats du CYP3A, CYP2C9, de la P-gp et des transporteurs; antihypertenseurs diurétiques ou non diurétiques; analogues de la vasopressine. Effets indésirables: très fréquents: polydipsie, céphalées, vertiges, diarrhée, sécheresse buccale, nycturie, pollakiurie, polyurie, fatigue, soif; fréquents: déshydratation, hypernatrémie, diminution de l'appétit, hyperuricémie, hyperglycémie, insomnie, palpitations, dyspnée, douleurs abdominales, ballonnements, constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, trouble de la fonction hépatique, exanthème, prurit, crampes musculaires, asthénie, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, perte de poids. Présentation: 28 comprimés: 15, 30 mg de tolvaptan. 56 comprimés: 28 x 45 mg + 28 x 15 mg de tolvaptan. 56 comprimés: 28 x 60 mg + 28 x 30 mg de tolvaptan. 56 comprimés: 28 x 90 mg + 28 x 30 mg de tolvaptan. Avant toute prescription, veuillez consulter l'information professionnelle complète, publiée sur la page d'accueil de Swissmedic à l'adresse www.swissmedicinfo.ch. Catégorie de remise: A. Titulaire de l'autorisation: Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH, Sägereistrasse 20, 8152 Glattpfurg. Mise à jour de l'information: Novembre 2019 (v004).

L'hyponatrémie induite par le SIADH* : DIFFICILE À IDENTIFIER, FACILE À TRAITER.^{1,2}

* Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Samsca® – le seul traitement autorisé de l'hyponatrémie secondaire au SIADH^{*3}

- Samsca® – un traitement oral simple avec 1 prise par jour³
- Samsca® – corrige l'hyponatrémie de manière fiable et durable^{1,2}
 - Amélioration de la qualité de vie générale selon le questionnaire SF-12¹
 - Raccourcissement de la durée d'hospitalisation¹ (analyse post-hoc)



1. Verbalis JG, et al.; Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.; Eur J Endocrinology. 2011; 164(5):725-732;
2. Berl T, et al.; Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia.; J Am Soc Nephrol. 2010 Apr;21(4):705-12; 3. Information professionnelle actuelle de Samsca® (www.swissmedinfo.ch)

Information professionnelle abrégée de Samsca® (tolvaptan). **Indications:** Samsca® est indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'hyponatrémie secondaire au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). **Posologie:** Samsca est administré une fois par jour, indépendamment des repas, de préférence le matin. En raison de la nécessité d'une phase d'augmentation des doses avec surveillance étroite de la natrémie et du bilan volémique, le traitement par Samsca doit être instauré et repris en milieu hospitalier. La dose initiale est de 15 mg de tolvaptan une fois par jour. En fonction de la tolérance du patient, cette dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 60 mg par jour en une seule prise. Pendant la période d'augmentation des doses, la natrémie et le bilan volémique des patients doivent être surveillés. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif, à la benzazépine, aux dérivés de la benzazépine ou à l'un des excipients; déplétion volémique; hyponatrémie avec hypovolémie; hypernatrémie; anurie; incapacité de ressentir la soif ou d'y réagir; grossesse; allaitement. **Mises en garde et précautions:** Le tolvaptan n'a pas été étudié dans les cas nécessitant une augmentation urgente et importante de la natrémie. Le traitement par le tolvaptan peut provoquer une déshydratation sévère. Par conséquent, le bilan volémique des patients doit être surveillé et les patients doivent avoir accès à l'eau et être capables de boire des quantités suffisantes. En cas de déshydratation manifeste, il convient de prendre les mesures requises qui peuvent nécessiter l'interruption du traitement par le tolvaptan ou une réduction de la posologie ainsi qu'une augmentation de l'apport hydrique. L'équilibre hydro-électrolytique doit être surveillé chez tous les patients, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. L'administration de tolvaptan peut provoquer une augmentation trop rapide de la natrémie (≥ 12 mmol/l par 24 heures). Chez tous les patients, la surveillance de la natrémie doit donc commencer au plus tard dans les 4 à 6 heures après l'instauration du traitement. Pendant les deux premiers jours et jusqu'à ce que la dose de tolvaptan soit stabilisée, la natrémie et le bilan volémique doivent être surveillés au moins toutes les 6 heures. Si la correction du niveau de sodium dépasse 6 mmol/l au cours des 6 premières heures d'administration ou 8 mmol/l au cours des 6-12 premières heures, la correction de la natrémie peut s'avérer être trop rapide. Chez ces patients, il est nécessaire de surveiller plus fréquemment la natrémie et l'administration d'une solution hypotonique est recommandée. En cas d'augmentation de la natrémie ≥ 12 mmol/l en 24 heures ou ≥ 18 mmol/l en 48 heures, le traitement par le tolvaptan doit être interrompu ou arrêté et une solution hypotonique doit ensuite être administrée. Obstruction des voies urinaires; anaphylaxie; lactose; diabète; augmentation de l'uricémie; hépatotoxicité, inducteurs du CYP3A. Samsca® n'est pas indiqué pour le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD). **Interactions:** Inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A; inducteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp; autres traitements de l'hyponatrémie, médicaments qui augmentent la natrémie; substrats de la P-gp ou de transporteurs; diurétiques; analogues de la vasopressine. **Effets indésirables:** Très fréquents: nausées, soif, correction rapide de l'hyponatrémie, entraînant parfois des symptômes neurologiques. Fréquents: polydipsie, déshydratation, hyperkaliémie, hyperglycémie, appétit diminué, hypotension orthostatique, constipation, sécheresse buccale, ecchymose, prurit, pollakiurie, polyurie, asthénie, pyrexie, créatininémie sanguine augmentée, taux accru d'alanine aminotransférase, taux accru d'aspartate aminotransférase, hypoglycémie, hypernatrémie, hyperuricémie, syncope, céphalées, sensation vertigineuse, malaise, diarrhée, présence de sang dans l'urine. **Présentation:** 10 comprimés à 15 mg de tolvaptan. 10 comprimés à 30 mg de tolvaptan. Avant de prescrire le médicament, veuillez consulter l'information professionnelle intégrale disponible en ligne sur le site www.swissmedinfo.ch de Swissmedic. **Catégorie de remise:** B. **Titulaire de l'autorisation:** Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH, Sägereistrasse 20, 8152 Glattbrugg. **Mise à jour de l'information:** Mai 2019 (v001).