

# Histoire d'eau: le tolvaptan dans tous ses états

Pr OLIVIER BONNY<sup>a,b</sup>, Pr PIERRE-YVES MARTIN<sup>c</sup> et Dr FABIEN STUCKER<sup>d</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 399-404

Depuis l'arrivée des inhibiteurs des récepteurs rénaux à la vasopressine V2, les indications à leur utilisation ont explosé. Nous revoyons ici certaines d'entre elles, en particulier la polykystose rénale et l'hyponatrémie. Première molécule à ralentir la progression de la polykystose rénale, le tolvaptan est réservé à des patients très motivés, dont la maladie progresse rapidement. En effet, les bénéfices sont modérés et les effets secondaires importants. La décision de traiter doit donc être partagée avec le patient. L'hyponatrémie à volume conservé ou liée à des œdèmes peut être corrigée par le tolvaptan. Les patients avec syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou avec œdèmes peuvent en bénéficier sous certaines conditions et sous stricte surveillance. Le tolvaptan permet d'améliorer plusieurs pathologies, mais exige une étroite surveillance.

## Clinical use of tolvaptan: a 2021 review

Along with the arrival of the first vasopressin-receptor V2R inhibitor, the indications for its use have increased. We review here and focus on polycystic kidney disease (PKD) and hyponatremia. Tolvaptan is the first drug available to slow down the progression of PKD in patients with rapid progressing disease. However, the benefits are moderate and the side effects are important, making important to share the decision of treatment together with the patient. Hyponatremia with preserved extra-cellular volume or associated with edema may be reversed by tolvaptan. Patients with SIADH or hyponatremia and edema might benefit from this treatment under strict monitoring. Overall, vaptans are helpful in several conditions, but remain tools that must be used under close control.

## INTRODUCTION

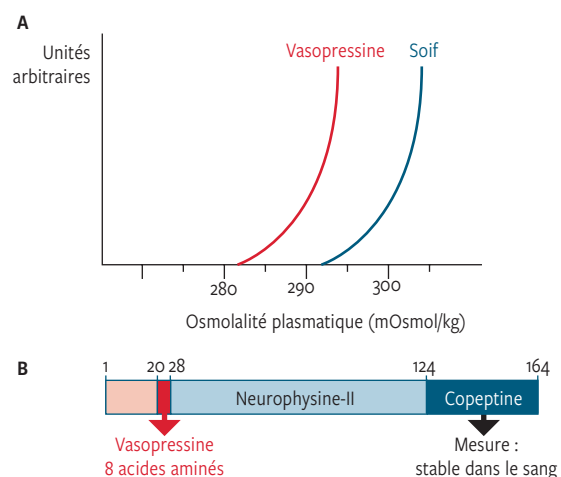
La vasopressine (ou hormone antidiurétique (ADH)) est sécrétée par l'hypophyse postérieure en réponse à une augmentation de l'osmolalité plasmatique. Le mécanisme de sécrétion est très sensible et répond à une augmentation de l'osmolalité avant que la sensation de soif ne se fasse ressentir (figure 1A). La pré-prohormone ADH est sécrétée dans le sinus veineux et parcourt rapidement l'ensemble de l'organisme (figure 1B). Les taux plasmatiques sont extrêmement bas (de l'ordre du picomol/l, soit  $10^{-12}$  mol ou 1 milliard de fois moins que le potassium dans le sang en mmol/l) et la demi-vie biologique est courte (quelques minutes). Par contre, la

copeptine, issue du même peptide, est plus stable, corrèle très bien avec les taux de vasopressine et est une très bonne approximation de l'activité de la vasopressine. De plus, la copeptine est plus facile à mesurer (figure 1B). L'action spécifique de la vasopressine dépend de la présence de récepteurs à la vasopressine. Ceux-ci sont de 2 types: récepteurs de la vasopressine 1 (V1R) (encore séparés en récepteurs de la vasopressine 1a (V1aR) et V1bR) et V2R. Leur différence de sensibilité, de localisation et les voies de signalisation qui leur sont couplées déterminent la réponse locale à la vasopressine.

Les effets de la vasopressine sur l'homéostasie de l'eau sont bien établis: via les récepteurs V2R, couplés à une protéine G, la vasopressine augmente l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique intracellulaire et favorise la phosphorylation des aquaporines-2 (AQP2), ce qui permet l'insertion de ces dernières dans la membrane apicale des tubules collecteurs et la réabsorption d'eau par le rein. Ainsi, en cas de déshydratation, l'osmolalité plasmatique augmente, stimulant la vasopressine qui, via les récepteurs V2R, favorise la réabsorption d'eau et concentre les urines. Ceci, en attendant que la soif ne permette une restauration de la volémie. À plus hautes doses, en cas de perte de volume importante (hémorragie), les récepteurs V1R sont activés et entraînent une vasoconstriction

FIG 1	La vasopressine ou hormone antidiurétique
-------	---

A. La sécrétion de vasopressine par la neurohypophyse intervient précocement, dès que l'osmolalité plasmatique s'élève et avant que la sensation de soif ne soit présente. B. La vasopressine est un peptide de 8 acides aminés libéré à partir d'un pré-propeptide contenant, entre autres, la neurophysine-II et la copeptine. Cette dernière est utilisée comme marqueur de la sécrétion de vasopressine qui est très instable et difficile à doser en situation clinique.



<sup>a</sup>Service de néphrologie, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne,

<sup>b</sup>Département des sciences biomédicales, Université de Lausanne, 1011 Lausanne,

<sup>c</sup>Service de néphrologie, Département des spécialités, HUG, 1211 Genève 14,

<sup>d</sup>Service de néphrologie, Département de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois, 2000 Neuchâtel

olivier.bonny@chuv.ch | pierre-yves.martin@huge.ch | fabien.stucker@rhne.ch

périphérique, permettant de mobiliser plus de volume vers les organes les plus nécessiteux.

En cas de manque de vasopressine (acquise en cas d'hypophysite post-traumatique ou génétique en cas de mutation inactivatrice dans le gène codant pour l'arginine vasopressine (AVP)), on note un diabète insipide, c'est-à-dire une polyurie-polydipsie avec des urines très diluées et une osmolalité plasmatique élevée. Dans ce cas, le défaut peut être corrigé par de la vasopressine exogène (diabète insipide central). Par contre, s'il y a une résistance périphérique à l'AVP (récepteurs V2R ou AQP2 non fonctionnels au niveau rénal), un traitement par vasopressine est inefficace.

En cas de récepteurs V2R constitutivement activés, engendrant une stimulation excessive de la réabsorption d'eau par les reins, on note une dilution du milieu intérieur, avec une hyponatrémie en cas d'ingestion de liquide (syndrome d'antidiurèse inappropriée d'origine néphrogène).<sup>1</sup> Le même cas de figure existe si l'ADH est sécrétée de manière inappropriée, comme dans le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH).

Le SIADH est caractérisé par un phénotype imitant l'effet de l'ADH, mais de manière exagérée et non contrôlée, menant à une hyponatrémie hypo-osmolaire euvolémique associée à un sodium urinaire (NaU) et une osmolalité urinaire (OsmU) augmentés:  $[NaU] > 30 \text{ mmol/l}$ ,  $OsmU > 100 \text{ mOsm/kg}$ . Lors d'une hyponatrémie, on attend du rein qu'il retienne un maximum de sodium et élimine des urines très diluées, ce qui n'est justement pas le cas dans le SIADH.<sup>2</sup> On trouve ce syndrome dans beaucoup de situations, telles que la sécrétion ectopique d'ADH par des tumeurs, la stimulation d'ADH par des médicaments, les affections diverses du système nerveux central ou encore les affections pulmonaires. À noter que l'hyponatrémie est un facteur de mauvais pronostic chez les patients hospitalisés.

Ainsi la vasopressine est essentielle à la régulation de l'homéostasie du milieu intérieur, en particulier de la volémie et de la natrémie.

## INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS À LA VASOPRESSINE V2R

Des inhibiteurs des V2R ont été testés très tôt, mais leurs indications se limitaient au seul contrôle de la natrémie. Le tolvaptan est celui qui a été le plus développé et il est disponible sur le marché suisse depuis novembre 2016 pour le traitement de la polykystose rénale et, depuis octobre 2019, pour les hyponatrémies non hypovolémiques non aiguës, secondaires au SIADH. Cette indication est valable pour autant que le patient soit stable et n'ait pas besoin de bénéficier d'une correction urgente de la natrémie.

Le tolvaptan est un inhibiteur non peptidique du récepteur V2R, avec une demi-vie de 8 heures dans le plasma. Il est rapidement dégradé dans le foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) en différents métabolites. Les modulateurs du CYP3A4 interfèrent avec le métabolisme du tolvaptan et, dans ce cas, les doses doivent être adaptées.

La toxicité en cas de grossesse n'est pas établie et une contraception est donc nécessaire lors de la prise de tolvaptan. L'utilisation chez l'enfant n'est actuellement pas bien documentée. À relever qu'une étude européenne randomisée, contrôlée, chez des enfants souffrant de polykystose est en cours.<sup>3</sup>

D'autres vaptans comme le lixivaptan ou le satavaptan ont été développés dans le cadre de l'hyponatrémie, mais ont été moins étudiés que le tolvaptan en général.<sup>4</sup> Mais la licence du lixivaptan vient d'être rachetée pour le repositionner dans la polykystose rénale où il pourrait offrir un traitement alternatif en cas de complication hépatique sous tolvaptan. Une étude de phase 3 est en cours (étude ALERT, NCT04152837).

## UTILISATIONS DU TOLVAPTAN

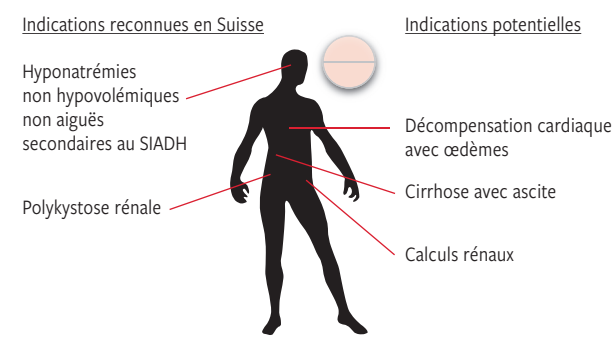
Les développements du tolvaptan ont été faits dans le cadre de l'hyponatrémie à volume plasmatique normal ou augmenté. Plusieurs études ont montré son efficacité dans ces indications, qui ont abouti à l'enregistrement du tolvaptan par la FDA en 2007, mais seulement en octobre 2019 en Suisse.

En bloquant les récepteurs V2R, les vaptans empêchent la signalisation intracellulaire dans le tubule collecteur rénal. Ils préviennent la réabsorption d'eau dans ce segment et diluent les urines, entraînant une concentration du compartiment plasmatique. Dès lors, les vaptans peuvent être considérés en cas d'hyponatrémie de dilution (excès d'eau libre), d'excès d'ADH ou de surstimulation de la cellule principale du tubule collecteur par la vasopressine (figure 2).

Les études SALT (1 et 2) ont testé le tolvaptan chez des patients hyponatrémiques en traitement ambulatoire. La dose de tolvaptan était titrée de 15 à 60 mg par jour en fonction de la natrémie. Les aires sous la courbe de la natrémie mesurées de l'initiation du traitement jusqu'au jour 4 (phase aiguë) ou de l'initiation jusqu'au jour 30 (phase chronique) étaient substantiellement plus importantes dans le groupe traité par tolvaptan que dans le groupe sous placebo.<sup>5</sup> Toutefois, aucun effet sur la mortalité n'était observé. À noter que la natrémie baissait à l'interruption du traitement, ce qui montre bien son effet réversible.

**FIG 2** Indications au tolvaptan

À gauche du personnage sont mentionnées les indications reconnues en Suisse. À droite, les indications cliniques potentielles, mais non approuvées. SIADH: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.



Dans l'étude qui a suivi les patients inclus dans les études SALT, la tolérance à long terme du traitement était assez bonne, avec toutefois quelques surcorrections ou des corrections trop rapides de la natrémie.<sup>6</sup> Il était aussi noté que l'efficacité semblait meilleure chez les patients avec hyponatrémie due au SIADH ou lors d'insuffisance cardiaque, mais moins chez les patients cirrhotiques.

### Hyponatrémie secondaire au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Une étude a récemment comparé le tolvaptan contre une restriction hydrique chez des patients ayant subi une chirurgie de l'hypophyse et présentant une hyponatrémie sur SIADH.<sup>7</sup> Deux faibles doses de tolvaptan ont été testées (3,75 et 7,5 mg/jour). Ces doses permettaient une correction plus rapide de la natrémie que la restriction hydrique, mais avec un risque de correction trop rapide (> 10 mmol/l) dans un certain nombre de cas. Aucun raccourcissement de la durée d'hospitalisation n'était observé.

De manière intéressante, un groupe français a comparé, chez 13 patients avec SIADH chronique, l'effet de 2 vaptans (sativaptan de 5 à 50 mg et tolvaptan 30 et 60 mg) et de l'urée (15 à 30 g/jour) dans une étude cross over de deux fois une année, avec une période intermédiaire de 8 jours entre les deux traitements. Les vaptans et l'urée permettaient de corriger la natrémie de manière comparable dans ce petit collectif hétéroclite.<sup>8</sup>

Plusieurs méta-analyses se sont intéressées aux études impliquant les vaptans dans le SIADH. Elles confirment qu'en cas d'hyponatrémie, les vaptans ont un effet bénéfique sur la natrémie, sur la vitesse de correction de la natrémie et sur le volume urinaire, mais ils ne modifient pas la mortalité ou les événements en lien avec l'hyponatrémie.<sup>9,10</sup> L'effet sur la qualité de vie des patients reste un sujet débattu.

### Hyponatrémie chez le patient insuffisant cardiaque

La première étude d'envergure dans ce domaine fut négative. L'étude EVEREST est une étude multicentrique randomisée en double aveugle qui incluait des patients hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque et qui recevaient 30 mg de tolvaptan ou un placebo dans les 48 heures après l'admission et pendant au moins 60 jours.<sup>11</sup> L'évaluation se faisait sur la mortalité globale et sur la mortalité cardiaque ou sur le nombre d'hospitalisations en raison d'une décompensation cardiaque. L'étude tenait également compte du poids, des œdèmes et de la dyspnée. Sur les 4133 patients inclus au total et avec un nombre significatif d'événements (plus de 25% de décès) sur une période moyenne de 9,9 mois, le nombre de décès était identique dans les deux groupes. La natrémie augmentait chez les patients hyponatrémiques, la dyspnée et le poids étaient améliorés au jour 1 et les œdèmes au jour 7, mais pas à long terme. Depuis cette étude princeps, de nombreuses études et des analyses post hoc ou méta-analyses ont été effectuées. Elles tendent à confirmer l'étude de base, avec de nombreux effets bénéfiques, notés à court terme sur des marqueurs secondaires (dyspnée, poids, œdèmes, insuffisance rénale, etc.), mais aucun sur la mortalité.<sup>12</sup>

L'étude TACTICS-HF qui mesurait la réponse à 30 mg de tolvaptan donnés à des patients hospitalisés avec une décompensation cardiaque aiguë, en complément au traitement diurétique standard, n'a pas permis d'augmenter le nombre de patients répondant dans les 24 heures, même s'il y a eu une amélioration de la diurèse et de la perte de poids.<sup>13</sup> L'ajout du tolvaptan pour améliorer la dyspnée à court terme chez des patients en décompensation cardiaque aiguë hautement sélectionnés n'a pas non plus été concluant (étude SECRET of CHF).<sup>14</sup> Une fois encore, un effet sur le poids et la diurèse a été observé, mais sans une amélioration cliniquement appréciable.

### Hyponatrémie chez le patient cirrhotique

Le tolvaptan est encore plus sujet à débat dans la cirrhose et de nombreuses études ont été conduites ou sont encore en cours. Une méta-analyse montre une légère amélioration de la natrémie et du poids chez les patients cirrhotiques hyponatrémiques avec ascite, mais sans effet sur la mortalité, les saignements de varices œsophagiennes, l'encéphalopathie hépatique, la péritonite bactérienne spontanée, le syndrome hépatorénal ou l'insuffisance rénale.<sup>15</sup> Cette conclusion n'a pas été modifiée par les études menées depuis 2012, même si la prescription de tolvaptan dans la cirrhose est indiquée en Chine et au Japon, et que des guidelines conseillent son utilisation dans la cirrhose décompensée indépendamment de la natrémie.<sup>16</sup> Une courte étude chinoise confirme une diminution du poids chez les patients cirrhotiques avec ascite qui ne répondaient pas à la spironolactone et aux diurétiques.<sup>17</sup> Selon une étude japonaise rétrospective, conduite chez des patients ascitiques présentant une insuffisance rénale aiguë et traités par diurétiques, le tolvaptan pourrait avoir une influence positive<sup>18</sup> et une étude postmarketing japonaise suggère un effet positif du tolvaptan sur le poids.<sup>19</sup> Cette amélioration de la natrémie ou du poids se fait toutefois au détriment d'un certain nombre d'effets indésirables et il n'est donc pas actuellement conseillé d'utiliser un vaptan dans cette indication.

### Polykystose rénale

En Suisse, le tolvaptan est indiqué dans la polykystose rénale autosomique dominante depuis novembre 2016, avec un certain nombre de restrictions (**tableau 1**). Son effet dans la polykystose a été, dans une première étape, mis en évidence dans des études effectuées chez l'animal, qui ont montré la dépendance de la croissance des kystes à la vasopressine. Lorsque des rats Brattleboro (déficients en vasopressine) ont été croisés avec des rats polykystiques, la croissance des kystes rénaux est restée très limitée et aucune insuffisance rénale ne s'est développée.<sup>20</sup> Le tolvaptan a eu le même effet sur des souris polykystiques (limitation de la croissance des kystes et de la progression vers l'insuffisance rénale), avec un effet dose-dépendant.<sup>21</sup>

Ces études précliniques ont justifié des études cliniques de grande envergure. En particulier, l'étude TEMPO 3:4 a suivi 1445 patients âgés de 18 à 50 ans pendant 3 ans.<sup>22</sup> Les critères d'inclusion exigeaient un volume rénal total > 750 ml et un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le point de mesure primaire de l'efficacité de l'intervention était le changement annuel du volume rénal

TABLEAU 1

## Indications au tolvaptan en Suisse et leurs limitations

DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; OFSP: Office fédéral de la santé publique; SIADH: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

## Indications reconnues

## Polykystose rénale

Le diagnostic, la prescription et la surveillance du traitement doivent être effectués exclusivement par un spécialiste en néphrologie exerçant dans un hôpital possédant un centre de néphrologie selon la définition de l'OFSP. Les centres définis par l'OFSP remplissent au moins deux des trois critères suivants:

1. Le centre est **une clinique de néphrologie définie comme centre de formation postgraduée de catégories A ou B**
2. Au moins un **spécialiste en néphrologie formé** exerce dans le centre
3. Le centre s'est engagé à participer à **l'étude postmarketing PASS 156-12-299**

La demande de prise en charge des frais doit comporter les mentions suivantes:

- **Diagnostic de polykystose** typique confirmé par le nombre de kystes/rein et l'âge (selon les critères de Pei-Ravine) ou au moyen d'un test génétique
- **Stade** de la maladie rénale, DFGe, volume rénal total, âge du patient et score Mayo Clinic au début du traitement
- **Posologie initiale**

## Hyponatrémie secondaire au SIADH

total. Les mesures secondaires de l'efficacité ont compris l'étude de plusieurs paramètres composés qui mesuraient la progression de la maladie (détérioration de la fonction rénale, douleurs des reins, aggravation de l'hypertension ou de l'albuminurie). À la fin des 3 années de l'étude, le volume rénal total a augmenté davantage dans le groupe placebo que dans le groupe tolvaptan (5,5%/an versus 2,8%/an,  $p < 0,001$ ). Le déclin de la fonction rénale était ralenti de 30% dans le groupe tolvaptan par rapport au groupe contrôle. Le groupe traité avait plus d'effets secondaires, en particulier liés aux effets aquarétiques du tolvaptan, comme la soif, la polyurie, la nycturie, etc. De plus, les patients sous tolvaptan ont présenté une hyperuricémie (avec goutte) et des anomalies des tests hépatiques dans 5% des cas. Ce dernier point explique que l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Swissmedic exigent de suivre les tests hépatiques tous les mois pendant les 18 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois.

L'étude REPRISE a mesuré un critère d'efficacité meilleur (DFGe) que la volumétrie rénale et dans des formes plus avancées de la polykystose (DFGe de départ entre 25 et 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>23</sup> Les patients étaient présélectionnés durant 8 semaines pour s'assurer de leur tolérance au traitement (testant la capacité de prendre une dose maximale de tolvaptan sans effet secondaire dose-dépendant) avant la randomisation entre placebo ou tolvaptan. Au total, 1370 patients ont été inclus et suivis pendant un an. Le changement de DFGe était de -2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe tolvaptan contre -3,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe placebo (35% de réduction;  $p < 0,001$ ). Des augmentations des alanines transaminases (ALAT) à plus de trois fois la norme ont été constatées chez 5,6% des patients sous traitement contre 1,2% sous placebo.

Ainsi, les études TEMPO et REPRISE ont montré une efficacité du tolvaptan sur la progression de l'insuffisance rénale à relativement court terme (3 et 1 ans) et jusqu'à quelques années de plus dans une étude d'observation.<sup>24</sup> L'amplitude de son effet sur le nombre de patients nécessitant un remplacement de fonction rénale (transplantation ou dialyse) n'est

toutefois pas encore démontrée. Des modèles de projection basés sur les études TEMPO et REPRISE prédisent que le tolvaptan pourrait permettre de gagner 5,1 années sur la mise en dialyse avec un traitement pris durant 17,9 ans, soit 1 année de dialyse gagnée pour 3,5 ans de traitement par tolvaptan.<sup>25</sup> Une analyse économique sommaire montre une neutralité de coût de cette approche (à 25 000 CHF par année de traitement pour le tolvaptan et environ 100 000 CHF/an pour la dialyse).

Afin d'améliorer l'adhérence au traitement et d'éviter au patient de prendre 2 doses par jour à 8 heures d'intervalle, le fabricant a testé dernièrement une formulation à relargage prolongé du tolvaptan dans une étude à court terme contre placebo. L'effet sur les paramètres mesurés (volume urinaire, nombre de mictions, etc.) était identique entre les groupes, mais l'étude était trop courte pour tirer des conclusions sur l'efficacité à long terme de ces nouvelles formulations.<sup>26</sup>

Ainsi, le tolvaptan est efficace pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale, mais une surveillance des effets secondaires hépatiques est requise. De plus, l'initiation du traitement doit se faire chez des patients motivés et instruits quant aux effets secondaires.

Suite à l'introduction du tolvaptan en Suisse, l'OFSP a requis que les centres prescripteurs participent à une étude de pharmacovigilance internationale PASS 156-12-299, sponsorisée par le fabricant. Cette étude vise à monitorer, en situation réelle, les effets secondaires, en particulier hépatiques, du tolvaptan chez 3000 patients pendant 9 ans.

## Lithiase rénale

Un des problèmes majeurs des patients souffrant de calculs rénaux est la concentration trop élevée des urines qui contribue à augmenter la sursaturation des sels urinaires. La cystinurie est une maladie génétique du rein, aboutissant à l'excrétion augmentée de cystine qui mène à la formation en général très active de calculs rénaux. Une équipe a mené une étude pilote pour tester l'hypothèse qu'une dilution des urines induite par le tolvaptan permettrait de diminuer le risque de lithiase dans la cystinurie. Ils ont testé l'effet du tolvaptan sur le risque de sursaturation et montré que ce dernier est nettement diminué sous tolvaptan.<sup>27</sup> De même, les patients souffrant de polykystose rénale ont un risque accru de former des calculs rénaux. Bargagli et coll. ont récemment comparé les patients atteints de polykystose et traités par tolvaptan avec ceux qui n'ont pas été mis sous ce traitement.<sup>28</sup> Les urines, diluées par le traitement de tolvaptan, présentaient une sursaturation plus basse et un risque diminué de formation de calculs. Ainsi, le tolvaptan pourrait être utile à petites doses chez les patients formeurs de calculs qui n'arrivent pas à diluer suffisamment leurs urines malgré une bonne hydratation.<sup>29</sup> Ceci n'est toutefois pas encore démontré à large échelle et sur des mesures d'efficacité exigeantes (le nombre de passage de calculs). Et le produit n'est pas enregistré dans cette indication.

## CONCLUSION

Le tolvaptan est un bloqueur efficace des récepteurs V2R en antagonisant l'effet de la vasopressine et de la signalisation



intracellulaire (production d'AMP cyclique). Il a été testé dans de nombreuses indications cliniques et est actuellement indiqué, en Suisse, dans les formes agressives de la polykystose rénale et dans les hyponatrémies aiguës à volume plasmatique préservé. Son efficacité dans les œdèmes liés à l'insuffisance cardiaque ou dans la cirrhose avec ascite reste limitée à une amélioration rapide du volume et de la natrémie, mais sans effet sur la mortalité à terme. Dans la polykystose rénale, l'effet sur la progression de l'insuffisance rénale est bien montré, mais il n'est pas encore établi que le tolvaptan diminue le nombre de cas nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale. Des études supplémentaires à long terme sont encore nécessaires. Enfin, de nouvelles indications pour le tolvaptan, comme dans certaines formes agressives de lithiase rénale, doivent encore être explorées. Le profil de risque du traitement est bien connu, avec nombre d'effets secondaires résultant du mécanisme d'action (polyurie, polydipsie, augmentation de la natrémie et de l'uricémie) et d'autres liés à son métabolisme hépatique (hépatite dans près de 5% des cas et interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4). Molécule intéressante, le tolvaptan doit être utilisé en toute connaissance de ses atouts et de ses risques.

**Conflit d'intérêts:** Olivier Bonny et Pierre-Yves Martin ont reçu un défraiement pour participations à des advisory boards d'Otsuka-Suisse et sont des investigateurs de l'étude PASS-156-12-299. Toutefois, Otsuka n'a en rien interféré avec le contenu du présent article. Fabien Stucker n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**Remerciements:** Les auteurs remercient le groupe romand des maladies rénales génétiques, ainsi que Sofia Hermida et Nathalie Dufour pour leur implication dans le suivi des patients avec maladie polykystique rénale autosomale sévère (ADPKD) et l'étude PASS-299. L'Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG-Suisse) soutient l'activité de recherche des auteurs.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les inhibiteurs du récepteur de la vasopressine 2 (V2R) permettent de rétablir l'homéostasie de l'eau dans les situations où elle est altérée et de bloquer les effets délétères de la vasopressine, notamment sur la croissance des kystes dans la polykystose rénale autosomale dominante
- Le tolvaptan est utilisé depuis 2016 en Suisse dans les formes rapidement progressives de polykystose hépatorenale autosomale dominante pour freiner la progression de l'atteinte rénale
- Son utilisation, à plus faible dose, permet aussi de corriger efficacement une hyponatrémie dans un contexte de SIADH. Le risque de correction trop rapide ou excessive en limite l'utilisation jusqu'ici à des situations réfractaires bien sélectionnées
- Le rôle des inhibiteurs de la vasopressine dans l'insuffisance cardiaque, la cirrhose ou la lithiase, n'est pas encore établi, en l'absence de données cliniques sur des critères de jugement exigeants (mortalité)

1 Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med* 2005;352:1884-90.

2 Martin J, Burnier M, Lu H. Conduite à tenir face au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). *Rev Med Suisse* 2018;14:2116-20.

3 Schaefer F, Mekahli D, Emma F, et al. Tolvaptan Use in Children and Adolescents with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Rationale and Design of a Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Eur J Pediatr* 2019;178:1013-21.

4 Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-Peptide Arginine-Vasopressin Antagonists: the Vaptans. *Lancet* 2008;371:1624-32.

5 \*Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, et al. Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.

6 Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral Tolvaptan Is Safe and Effective in Chronic Hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.

7 \*Kleindienst A, Georgiev S, Schlaf-fer SM, Buchfelder M. Tolvaptan Versus Fluid Restriction in the Treatment of Hyponatremia Resulting from SIADH Following Pituitary Surgery. *J Endocr Soc* 2020;4:bvaa068.

8 Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and Tolerance of Urea Compared with Vaptans for Long-Term Treatment of Patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:742-7.

9 Bhandari S, Peri A, Cranston I, et al. A Systematic Review of Known Interventions for the Treatment of Chronic Nonhypovolaemic Hypotonic Hyponatraemia and a Meta-Analysis of the Vaptans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:761-71.

10 Li B, Fang D, Qian C, et al. The Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients with Hyponatremia: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2017;37:327-42.

11 \*Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-31.

12 Luo X, Jin Q, Wu Y. Tolvaptan Add-On Therapy in Patients with Acute Heart Failure: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacol Res Perspect* 2020;8:e00614.

13 \*Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1399-406.

14 \*Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients with Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1409-19.

15 Dahl E, Gluud LL, Kimer N, Krag A. Meta-Analysis: the Safety and Efficacy of Vaptans (Tolvaptan, Satavaptan and Lixivaptan) in Cirrhosis with Ascites or Hyponatraemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:619-26.

16 Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Liver Cirrhosis 2015. *J*

*Gastroenterol* 2016;51:629-50.

17 Tang J, Wang Y, Han T, et al. Tolvaptan Therapy of Chinese Cirrhotic Patients with Ascites after Insufficient Diuretic Routine Medication Responses: a Phase III Clinical Trial. *BMC Gastroenterol* 2020;20:391.

18 Hiramine Y, Uto H, Mawatari S, et al. Impact of Acute Kidney Injury on Prognosis and the Effect of Tolvaptan in Patients with Hepatic Ascites. *J Gastroenterol* 2020;epub ahead of print.

19 Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Tolvaptan in Liver Cirrhosis Patients with Hepatic Edema: Results from a Post-Marketing Surveillance Study (START Study). *J Gastroenterol* 2020;55:800-10.

20 Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin Directly Regulates Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:102-8.

21 Aihara M, Fujiki H, Mizuguchi H, et al. Tolvaptan Delays the Onset of End-Stage Renal Disease in a Polycystic Kidney Disease Model by Suppressing Increases in Kidney Volume and Renal Injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:258-67.

22 \*Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.

23 \*Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1930-42.

24 Edwards ME, Chebib FT, Irazabal MV, et al. Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc*

*Nephrol* 2018;13:1153-61.

25 Bennett H, McEwan P, Hamilton K, O'Reilly K. Modelling the Long-Term Benefits of Tolvaptan Therapy on Renal Function Decline in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: an Exploratory Analysis Using the ADPKD Outcomes Model. *BMC Nephrol* 2019;20:136.

26 Perrone RD, Chapman AB, Oberdhan D, et al. The NOCTURNE Randomized Trial Comparing 2 Tolvaptan Formulations. *Kidney Int Rep* 2020;5:801-12.

27 Nelson CP, Kurtz MP, Venna A, Cilento BG Jr, Baum MA. Pharmacological Dilutional Therapy Using the Vasopressin Antagonist Tolvaptan for Young Patients with Cystinuria: a Pilot Investigation. *Urology* 2020;144:65-70.

28 Bargagli M, Dhayat NA, Anderegg M, et al. Urinary Lithogenic Risk Profile in ADPKD Patients Treated with Tolvaptan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1007-14.

29 Cheungpasitporn W, Erickson SB, Rule AD, Enders F, Lieske JC. Short-Term Tolvaptan Increases Water Intake and Effectively Decreases Urinary Calcium Oxalate, Calcium Phosphate and Uric Acid Supersaturations. *J Urol* 2016;195:1476-81.

Sur internet : Association suisse pour la recherche et l'information sur les maladies rénales génétiques (AIRG-Suisse : [airg-suisse.org/](http://airg-suisse.org/)). Contact, groupe des maladies rénales génétiques : [mrg@chuv.ch](mailto:mrg@chuv.ch).

\* à lire

\*\* à lire absolument