

# L'ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR V2 DE LA VASOPRESSINE : VERS UN TRAITEMENT DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE ?

■ Interview de M. le Pr. Jean-Pierre Grünfeld,  
CHU Hôpital Necker,  
Paris

**Néphrogène - Pourquoi choisir un antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine comme traitement potentiel de la polykystose rénale ?**

**Jean-Pierre Grünfeld** - Parce que c'est un produit déjà connu qu'on utilise pour traiter l'insuffisance cardiaque, la cirrhose du foie et l'hyponatrémie (baisse de la concentration de sodium dans le

sang). Il se caractérise par un important effet diurétique (on dit "aquarétique", car l'urine excrétée est très diluée, riche en eau et pauvre en électrolytes, notamment en sodium). Deux molécules équivalentes sont disponibles sur le marché, celle de Sanofi-Aventis et celle du laboratoire japonais Otsuka : ces molécules, ou de légères variantes, devraient être testées quasiment en parallèle dans plusieurs pays chez de grandes cohortes de patients atteints de polykystose rénale. Si les préparatifs de l'essai Otsuka sont en cours, nous n'avons encore aucune nouvelle précise du côté de Sanofi-Aventis.

Le gros avantage d'utiliser un produit existant est que les études préliminaires de toxicité et de bonne tolérance ont eu lieu il y a déjà cinq ans, d'abord chez des animaux, ensuite chez un, puis plusieurs sujets humains non malades (essais dits de phase I et II). Il s'agit désormais de savoir si ce produit aura pour effet, pendant l'essai de phase III, de ralentir la croissance des kystes et la progression de l'insuffisance rénale chez des patients polykystiques, comme le suggère l'étude de Gattone, Torres et coll<sup>1</sup> après des examens concluants chez des souris.

**N - A combien estimez-vous la durée de cet essai de phase III ? Trois ans ?**

**J.P.G.** - L'essai, comme tous les autres du même type, sera prospectif (l'étude vise à définir un traitement potentiel futur), randomisé (les patients inclus sont triés au



sort), contre placebo (la moitié des patients reçoit le médicament, ou principe actif, et l'autre moitié le placebo), le tout étant administré à double insu (le médecin ne sait pas quel produit il donne et le patient ne sait pas lequel il reçoit). Plusieurs comités sont impliqués : un comité d'organisation administre l'essai, un autre est chargé de surveiller

la bonne tolérance du placebo comme du principe actif, un troisième surveille les événements qui peuvent avoir lieu en cours d'essai et les qualifie (tel incident est un accident vasculaire cérébral, tel autre une maladie coronaire et ainsi de suite). Les informations recueillies de façon indépendante par ces deux derniers comités sont communiquées à un comité de pilotage (steering committee) qui, s'il remarque une grande différence d'efficacité OU d'accidents, peut déterminer qu'il n'est plus éthique de continuer l'essai, que celui-ci soit positif ou négatif. En cas d'efficacité démontrée, le comité d'organisation peut décider d'administrer le médicament aux patients ayant reçu le placebo. Il s'agit d'une mesure d'équité visant à compenser les chances qu'ils ont perdues durant l'essai, mais qui ne rallonge pas la durée de ce dernier.

Naturellement, plusieurs facteurs peuvent influencer sur le déroulement de l'essai : par exemple, la durée de recrutement et d'observation des patients enrôlés dans l'essai, qui peut varier considérablement en fonction des critères retenus et de la discipline d'observance du traitement, et puis surtout, le fait que les personnes recevant le principe actif s'en rendront compte immédiatement à cause de l'augmentation de leur diurèse ! La règle de l'insu risque donc d'être rapidement infléchie, ce qui ne manquera pas d'affecter la méthodologie de l'étude.

Il reste que, oui, une durée d'étude de l'ordre de trois ans paraît vraisemblable, car la mesure de la croissance des

<sup>1</sup> Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE, "Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist", Nature Medicine, octobre 2003

kystes et de l'évolution de l'insuffisance rénale se fera à intervalles réguliers, mais espacés de plusieurs mois, au terme desquels seulement on pourra tirer des conclusions. Ce n'est pas comme dans le cas de l'hyponatrémie, pour laquelle on peut déterminer en quelques jours si l'objectif du rétablissement d'une natrémie normale est atteint.

Cela dit, une fois supposée une durée d'essai d'à peu près trois ans, il faut tenir compte d'autres facteurs : l'un fixe, qui est qu'il faut une année supplémentaire pour analyser les résultats réels, l'autre conditionnel, par exemple si l'essai donne un résultat incomplètement positif. Dans ce dernier cas, il est tout à fait possible que les autorités réglementaires (AFSSAPS en France, FDA aux Etats-Unis, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments - EMEA - à Londres) exigent un complément d'information, l'approfondissement d'un point particulier. Dans la meilleure des hypothèses, où TOUT est positif, il faut envisager un délai d'achèvement de 5 ans minimum.

**N - Et combien de temps encore avant la disponibilité commerciale du produit ?**

**J.P.G.** - Si l'essai est positif, il s'agira de convaincre les autorités réglementaires susmentionnées que l'indication pour la polykystose est bonne. Cela demande au moins six mois. A cela il faut ajouter le délai de négociation du prix en France et dans les différents pays de l'UE, soit 6 à 9 mois supplémentaires. Au total, en mettant les choses au mieux, il ne faut pas espérer que le produit soit disponible en pharmacie avant au moins six ans... à compter du début de l'essai de phase III.

**N - Il est important de bien faire comprendre ces délais, car les malades s'impatientent, et des rumeurs de toute sorte circulent déjà. Certains de nos adhérents ont même cru, sur la foi de déclarations sur des forums Internet de personnes testées dans un laboratoire privé de Floride pour la phase II de l'essai Otsuka, que l'étude clinique proprement dite avait déjà commencé !**

**J.P.G.** - Que les gens soient excités, c'est très bien ! Il y a eu une percée, et il y en aura bientôt d'autres, mais il faut rester calme !

Il faut surtout que les patients souhaitant être retenus par tel ou tel centre d'étude futur - si tant est qu'ils remplissent les critères qui restent à définir : à quel stade de la croissance des kystes ? à quel taux d'insuffisance rénale ? nul, faible, modéré ? - se rendent compte que participer à un essai est un acte de générosité, que leur participation est le fruit d'un désir de servir la science et la collectivité des patients, et non pas d'améliorer leur propre chance de "s'en sortir". En se portant volontaire, on s'expose notamment à la possibilité de recevoir le placebo pendant une durée prolongée dans 50 % des cas, donc de ne pas bénéficier d'une amélioration éventuelle de son propre état. On ne saurait trop souligner l'esprit d'altruisme qui devra animer les volontaires.

■ Propos recueillis par Jean-Claude Barré le 1<sup>er</sup> août 2005, revus et corrigés par M. Grünfeld.

**L'AIRG-France souhaite la bienvenue à l'AFDI**

Le diabète insipide central (DIC) ou néphrogénique (DIN) : une maladie rare à faire connaître...

L'Association Française du Diabète Insipide (AFDI), association loi 1901, créée en avril 2005, réunit patients et familles de patients atteints ou concernés par le diabète insipide néphrogénique, central (plus de 4000 cas en France) ou autre, qu'il soit génétique ou non, primaire ou secondaire à une autre maladie. Le principal problème lié à cette maladie est sa méconnaissance, entraînant bien souvent des problèmes de diagnostic. Ses symptômes se traduisent par une augmentation anormale de la production d'urine (d'où de fréquents réveils la nuit), d'absorption de liquide (5 à 20 litres/24h), et fréquemment une sensation de soif intense. Le DIC est dû à un déficit de l'hormone antidiurétique. Chez les DIN (résistants à la vasopressine), certains

médicaments réduisent ce handicap mais aucun traitement efficace n'a à ce jour été trouvé.

**L'AFDI a pour but :**

- le regroupement sur le plan national de personnes confrontées au diabète insipide et leur mise en relation,
- l'apport d'une aide technique et morale aux patients et familles,
- l'information tant auprès du grand public que du corps médical,
- de contribuer à l'effort de recherche médicale et à l'amélioration des pratiques de soins relatifs à cette pathologie.

L'AFDI a constitué un Conseil Médical et Scientifique regroupant des spécialistes en néphrologie et endocrinologie.

Il répond aux questions pointues des patients, valide les articles du site, élaborera un programme de recherche,...

**L'AFDI compte plusieurs familles de D.I.N qui recherchent d'autres contacts souffrant de cette pathologie rare, qu'elle soit génétique (dominante, récessive, liée à l'X ou de type 1, 2 ou 3) ou autre. Si vous êtes concernés, n'hésitez pas à nous contacter :**

**AFDI - Nathalie Ducasse**  
9, cité Leisnier - 92140 Clamart  
Tél. : 01 58 88 10 22

Courriel : [nd.afdi@wanadoo.fr](mailto:nd.afdi@wanadoo.fr)  
Site : [www.orpha.net/associations/AFDI](http://www.orpha.net/associations/AFDI)