

Traitements et essais thérapeutiques dans la PKD

D Chauveau

Néphrologie & Immunologie clinique
CHU Toulouse

- Conflit d'intérêt (avec l'industrie pharmaceutique) : non

Traitements conventionnels dans la PKD

- complications rénales :
 - des infections : antibiotiques – (drainage)
 - des douleurs
 - des lithiases : lithotritie extra-corporelle
- hypertension artérielle
- insuffisance rénale terminale
 - dialyse : hémodialyse – dialyse péritonéale
 - transplantation

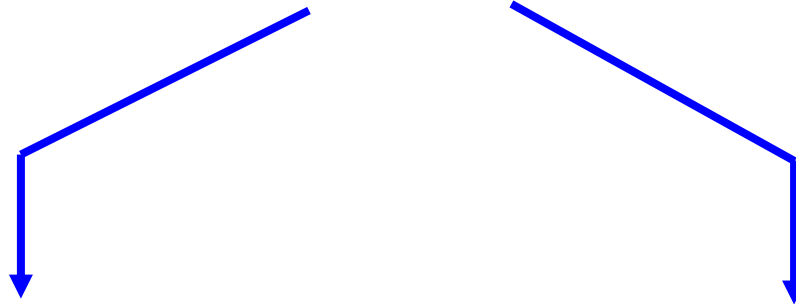
Comment ralentir la progression
de la croissance des kystes dans la PKD ?

**Pour beaucoup de maladies rénales génétiques,
nous avons besoin de mieux comprendre les
mécanismes de progression**

et

**de concevoir des médicaments
pour ralentir la progression**

Comment rétablir la fonction du gène muté dans la polykystose dominante ?



Correction du gène défectueux
« **thérapie génique** »

Comprendre les conséquences des anomalies des polycystines et s'y opposer

« **piste pharmacologique** »

1. Identifier une bonne piste
2. Tester l'efficacité chez l'animal
3. Transposer chez l'homme : essai

Comment démontrer l'efficacité d'un traitement dans une maladie ?

- Conventionnellement : efficacité d'une plante

Exemples :

- Digitale dans l'insuffisance cardiaque
- Colchicine dans la fièvre méditerranéenne familiale

- Approche moderne :

1. Identifier des modèles animaux

- Maladie spontanée
- Reproduire la maladie humaine chez l'animal (inactivation du gène équivalent)
- Comprendre les mécanismes de la maladie de l'animal

2. Prouver l'efficacité chez l'animal

3. Tester l'efficacité et la tolérance chez l'homme avec PKD

Quel marqueur d'efficacité ?

Le meilleur = différer l'âge de début de la dialyse

Quel marqueur d'efficacité ?

- Le meilleur : différer l'âge de début de la dialyse
- Les marqueurs « intermédiaires »
 - Pente de la créatinine
 - Volume du rein (IRM)

créatinine normale

J0

J1000



créatinine croissante

J0

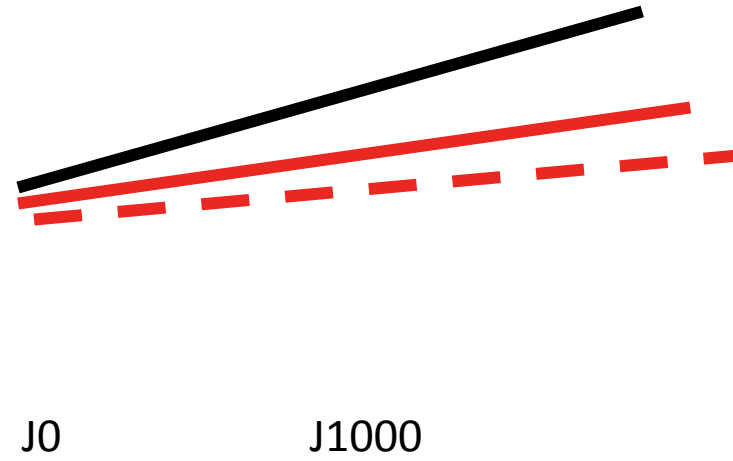
J1000



créatinine normale

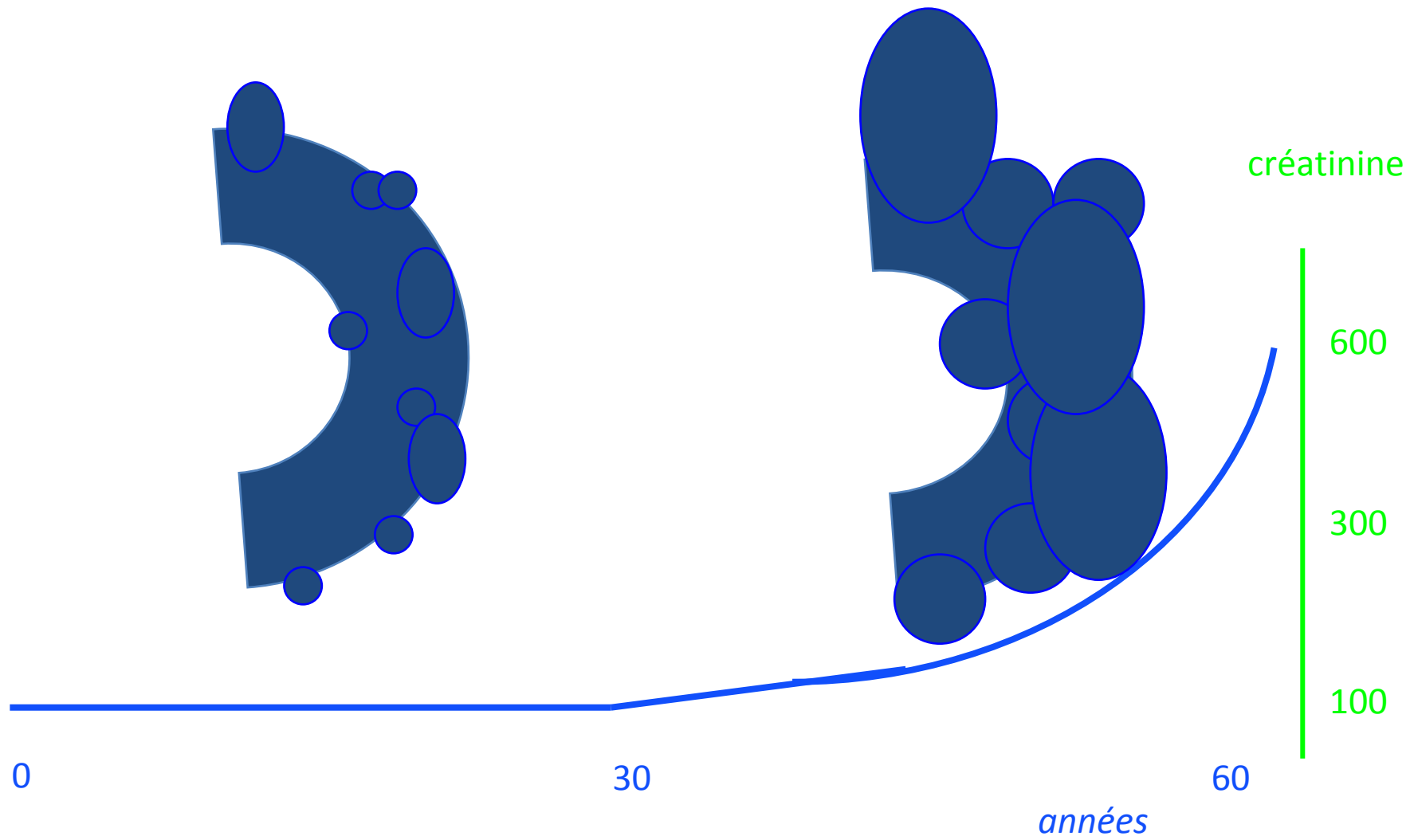


créatinine croissante



Placebo

Traitement XX



est-ce que le produit X peut ralentir la PKD ?

preuve de l'efficacité dans un modèle expérimental PKD1

Quand débiter ?

A quelle dose ?

Comment évaluer l'efficacité en l'absence d'insuffisance rénale ?

...

Principes d'un essai thérapeutique (dans la polykystose dominante)

- Produit X comparé à un placebo
- Testé durant période prolongée (> 3 ans ou davantage)
- Aux différents stades de la maladie (en l'absence ou en présence d'une insuffisance rénale)
- Etude internationale surveillée par comité indépendant
- Négociation entre agences de santé (EMEA, AFSSAPS, FDA) et industrie pharmaceutique sur les critères requis en vue de qualification pour commercialisation
- Résultats incertains et risques potentiels
- Collaboration altruiste des patients

Essais thérapeutiques dans la polykystose dominante

Essais achevés,
résultats publics

Inhibiteurs de mTOR

Everolimus

Sirolimus

Essais en cours

*Antagoniste de l'hormone
anti-diurétique*

Tolvaptan

Essais en perspective

...

Site : Clinical Trials, NYH

17 essais

Rapamycine

Somatostatine

...

bosutinib

Inhibiteurs de mTOR dans la polykystose dominante

- S'opposent à la prolifération des cellules bordantes
- Efficaces dans la polykystose expérimentale
- Expérience clinique en greffe d'organe (immunosuppresseur)
 - Bonne tolérance
 - Réduisent volume des reins et du foie chez greffés pour PKD

Inhibiteurs de mTOR dans la polykystose dominante

Essai everolimus

433 patients x 2 ans

*DFG = 30-89 ml/mn et volume
rénal >1000 ml*

*Variation du volume rénal
(IRM)*

Résultats à 2 ans

Groupe	Volume rénal	Fonction rénale
Placebo	+ 301 ml	-9(%)
Everolimus	+ 230 ml	-7,7(%)

Walz G, N Engl J Med, 2010

Inhibiteurs de mTOR dans la polykystose dominante

Essai sirolimus

100 patients x 18 mois

*DFG > 70 ml/mn et volume
rénal >1000 ml*

*Variation du volume rénal
(IRM)*

Résultats à 2 ans		
Groupe	Volume rénal	Fonction rénale
Placebo	+ 99 ml	+0,2(%)
Sirolimus	+ 97 ml	-3,5(%)

Serra A, N Engl J Med, 2010

Inhibiteurs de mTOR dans la polykystose dominante

En résumé

- 1) Le sirolimus n'empêche pas la progression de la croissance rénale
- 2) L'everolimus a ralenti la croissance rénale, mais pas la progression de l'insuffisance rénale

Leçons tirées de ces essais

- 1) Augmentation du volume rénal et préservation de la fonction rénale sont des faits dissociés
- 2) Les effets chez l'animal et chez l'homme sont différents, et éventuellement divergents.