

## Vasopressine et diabète insipide

### RÉFÉRENCES

9. Pliska V. Pharmacology of Deamino-D-Arginin Vasopressin. In: Czernichow P, Robinson A, eds. *Diabetes insipidus in Man*. Basel; Karger, 1985 : 278-91.
10. Vilhardt H, Bie P. Antidiuretic effect of perorally administered DDAVP in hydrated humans. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 105 : 474-6.
11. Fjellestad A, Rappaport R, Czernichow P. Oral treatment of central diabetes insipidus in children by DDAVP tablets. *Pediatr Res* 1985; 19 : 604 (Abstract).
12. Matthews DM, Lis MT, Cheng B, Crampton RF. Observations on the intestinal absorption of some oligopeptides of methionine and glycine in the rat. *Clin Sci* 1969; 37 : 751.
13. Sandow J. Clinical applications of LHRH and its analogs. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18 : 531-92.
14. Knobil E. The neuroendocrine control of menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36 : 53-8.
15. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GF Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist : a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52 : 370-2.
16. Brauner R, Thibaud E, Bishof P, Sizonenko PC, Rappaport R. Long-term results of GnRH Analogue (Buserelin) treatment in girls with central precocious puberty. *Acta Paediatr Scand* 1985 (in press).
17. Werman ME, Beardsworth DE, Mansfield MJ, et al. Puberty without gonadotropins : a unique mechanism of sexual development. *N Engl J Med* 1985; 312 : 65-72.

La destruction de l'axe hypothalamo-post-hypophysaire entraîne une insuffisance totale ou partielle de sécrétion de l'hormone antidiurétique au arginine vasopressine (AVP). Comme pour de nombreuses maladies endocriniennes, le traitement du diabète insipide provoqué par le déficit en AVP consiste en une administration de l'hormone manquante. Ce traitement se heurte à deux difficultés majeures. La vasopressine a une demi-vie très brève dans le sang, de l'ordre de 5 à 10 minutes obligeant à des administrations fréquentes. Elle a aussi une action vasoconstrictive responsable d'accès de pâleur et d'à-coups hypertensifs.

Des préparations post-hypophysaires extraites de glandes animales, ou plus récemment, l'hormone synthétique ont été très longtemps utilisées. L'apparition d'un analogue de la vasopressine, le 1-deamino-8-D-AVP (DDAVP) deaminé en position 1 et substitué en position 8 (une arginine dextrogyre remplaçant l'arginine lévogyre) a transformé le traitement de cette maladie. Cet analogue a en effet des propriétés remarquables qui pallient les inconvénients que présente l'hormone naturelle [9]; il possède une demi-vie très allongée et, de ce fait, une durée d'action de 8 à 12 heures et il a presque perdu ses propriétés hypertensives pour ne garder seulement que son action antidiurétique.

Les effets secondaires (accès hypertensifs) ayant donc disparu, ce produit peut en outre être administré deux fois par jour avec une efficacité remarquable, alors qu'auparavant, les malades devaient recevoir six à huit pulvérisations nasales par 24 heures avec une efficacité souvent inégale, voire médiocre.

En 1983, Vilhard et Bie démontrent chez le chien puis chez l'homme [10] que le DDAVP est actif par voie buccale. Des travaux antérieurs avaient aussi montré que l'AVP était active par voie buccale mais que la majeure partie de l'hormone administrée était détruite. Or, chez le chien et à dose égale, le DDAVP s'avère être dix fois plus actif que l'hormone native. Les raisons exactes de cette disponibilité accrue de l'analogue sont inconnues. Il est possible que les modifications de structure présentes dans le DDAVP et en particulier la déamination en position 1 aient rendu la molécule plus résistante à une dégradation par les enzymes gastrointestinales. Autre hypothèse : ces modifications faciliteraient le transfert de l'analogue à travers la barrière intestinale. Les résultats obtenus chez le chien ont pu être reproduits chez l'homme normal, puis chez des adultes atteints de diabète insipide.

Ces données font encore l'objet de travaux d'investigations cliniques plus précis mais l'efficacité en est dès-à-présent démontrée chez l'enfant [11].

Ces nouvelles possibilités thérapeutiques posent deux problèmes, l'un clinique et l'autre plus fondamental. Si le DDAVP est absorbé par voie buccale, il n'en reste pas moins qu'il est dégradé par les enzymes gastrointestinales et que les doses requises pour traiter un malade de cette façon vont être de dix à vingt fois plus importantes que lorsque la voie nasale est utilisée. Des progrès dans les procédés de fabrication devraient permettre de produire du DDAVP à moindre coût afin de rendre possible l'utilisation de sa voie orale. Il est certain que pour de nombreux malades, cette voie représente un plus grand confort. C'est aussi — et en particulier en pédiatrie — une voie d'administration très utile lorsque des infections rhinopharyngées rendent le traitement par voie nasale peu efficace.

Cette observation pose le problème plus général de la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale. On a pu montrer chez l'homme que des di ou tripeptides étaient absorbés par voie intestinale [12]. L'absorption d'un nona-

peptide, analogue de la vasopressine laisse penser que d'autres peptides de cette taille pourraient à leur tour être absorbés par la muqueuse intestinale et être actifs par voie orale.

**Paul Czernichow**

*Unité d'Endocrinologie Pédiatrique et Diabète. Hôpital des Enfants-Malades. 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.*

## **Analogues de la LHRH et fonction gonadotrope**

La structure de la gonadolibérine (LHRH ou GnRH) a été élucidée en 1971. Depuis lors, de nombreux analogues à action prolongée, dits agonistes, ont été étudiés *in vitro* et pour certains au stade clinique [13]. Les premières hypothèses prévoyant une arme thérapeutique se substituant à la LHRH endogène n'ont pas été totalement confirmées. En effet les travaux de Knobil ont montré que l'administration continue de LHRH ne permettrait pas de restaurer la physiologie normale chez le singe rendu hypogonadotrope par lésions du noyau arqué [14]. Une administration discontinue, reproduisant la séquence de pulsativité normale était par contre efficace. La même observation a été faite chez l'homme en utilisant un agoniste à faible dose et de façon discontinue.

La perfusion continue de LHRH, ou l'administration à intervalles rapprochés d'un agoniste lentement métabolisé conduisent en revanche à un blocage de la fonction gonadotrope endogène. De ces constatations naissait le concept de la désensibilisation des cellules gonadotropes. Celle-ci est due, au moins en partie, à l'occupation prolongée des récepteurs de la LHRH qui empêche le maintien d'une fonction

gonadotrope pulsatile normale. Ainsi apparaît la possibilité de traiter les enfants atteints de puberté précoce, en provoquant une inhibition de la fonction gonadotrope durable mais surtout réversible. Plusieurs types de peptides sont actuellement utilisés : certains deca-peptides représentent les séquences de la LHRH avec substitution d'acides aminés (telle la D-Trp<sup>6</sup> LHRH); d'autres sont des LHRH (1-9) nonapeptides éthylamide différentes de la LHRH naturelle, par leur séquence C terminale du type Pro<sup>9</sup>-éthylamide. En pratique, ces molécules ont un même mode d'action. Le degré d'affinité des récepteurs hypophysaires de la LHRH conditionne l'activité relative des analogues. Ces différences se reportent sur les doses nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique. En clinique humaine, hormis ces différences de posologie, les résultats thérapeutiques sont similaires. Ceux-ci sont peut-être liés à la durée et à la permanence d'activité des peptides : une activité longue, obtenue au besoin par des véhicules retard, pouvant améliorer leur efficacité. Dans la puberté précoce d'origine centrale, le traitement par la LHRH apparaît maintenant comme le premier traitement efficace après les échecs partiels de la médroxyprogestérone antigonadotrope et de l'acétate de cyprotérone antiandrogène [15, 16]. Le blocage complet de la progression pubertaire (croissance, maturation osseuse, sécrétion gonadotrope) est obtenu sans effets secondaires ni intolérance. La crainte de provoquer des lésions testiculaires chez le garçon ne semble plus fondée car à la différence du rat, il n'a pas été trouvé de récepteurs de LHRH dans le testicule humain. Il reste à démontrer que la fertilité ultérieure de ces sujets est préservée, ce qui paraît très probable. Ce traitement hautement spécifique de la seule fonction de reproduction a magistralement confirmé que la puberté précoce idiopathique était liée à une activation prématurée du système LHRH-gonadotrophines, dans la majorité des cas. Il a aussi révélé des formes résistantes aux analogues de la LHRH qui s'avèrent maintenant être de fausses pubertés

précoces, par activité gonadotrope primitivement ou secondairement autonomes [17] : les taux circulants de LH ne présentent pas la pulsativité caractéristique d'une commande centrale, la testostérone ou l'œstradiol plasmatique fluctuent sans rythme particulier et restent élevés malgré de fortes doses de LHRH. Dans ces cas, le mécanisme de l'hypertrophie leydienne, souvent familiale, ou l'autonomie ovarienne, décrite surtout dans le cadre du syndrome de McCune Albright, reste tout à fait inconnu.

A l'opposé de la puberté précoce, se situent les absences de puberté d'origine hypothalamique. Celles-ci sont, déjà à l'âge adulte, des indications de traitements à visée stimulatrice utilisant la délivrance périodique et durable de LHRH naturelle, afin de provoquer un état de maturation gonadotrope permettant une fertilité. Chez l'enfant, dans le cadre des hypogonadismes hypogonadotrophiques, on s'est toujours contenté du traitement androgénique ou œstrogénique substitutif classique. Des travaux récents montrent la possibilité de reproduire en quelques mois une séquence de développement somatique et de maturation gonadotrope identique à celle de la puberté spontanée. Il est possible que ce traitement par la LHRH doive être envisagé chez l'adolescent, malgré sa complexité technique, afin d'obtenir une meilleure maturation gonadotrope, à un âge où les implications psychologiques de cette maladie sont considérables. Ces perspectives thérapeutiques doivent encore être étudiées. Reste que le médecin dispose d'une arme thérapeutique lui permettant sans doute de contrôler le développement pubertaire dans diverses situations. Il importe d'en faire un dosage prudent et bien défini, respectant le développement spontané normal et ses grandes variations ■

**Raja Brauner**

*Assistant des universités. Assis-tant des hôpitaux.*

**Raphaël Rappaport**

*Directeur de l'Unité Inserm U.30. Hôpital des Enfants-Malades. 149, rue de Sèvres. 75743 Paris Cedex 15.*