

GONADOTROPHINES

Traitement de la maladie de Kaposi: la voie hormonale

Eric Caumes

Service des maladies infectieuses et tropicales Hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris)

The effects of preparations of human chorionic gonadotropin on AIDS-related Kaposi's sarcoma
Gill P.S.,
Lunardi-Iskandar Y.,
Louie S.,
Tulpule A.,
Zheng T.,
Espina B.M.,
Besnier J.M.,
Hermans P.,
Levine A.M.,
Bryant J.L.,
Gallo R.C.
The New England Journal of Medicine, 1996, 335, 1261-1269

L'efficacité de l'injection intralésionnelle d'hormone

gonodotrophine chorionique humaine dans le traitement de la maladie de Kaposi du sida a été évaluée dans une étude préliminaire menée chez 24 patients. Les résultats sont encourageants, mais l'identification du mécanisme exact d'action reste à faire et des essais par voie générale doivent être menés.

La toxicité et l'efficacité limitée des traitements actuels (interféron, chimiothérapie) de la maladie de Kaposi expliquent l'intérêt potentiel pour l'alternative thérapeutique hormonale. Parmi ces hormones, ce sont les gonadotrophines chorioniques (ou chorio-gonadotrophine humaine; en anglais, human chorionic gonadotrophin ou hCG) qui ont été le plus étudiées.

Les gonadotrophines sont les hormones qui agissent sur les glandes sexuelles, mâles et femelles, et stimulent leur activité fonctionnelle. On distingue les gonadotrophines hypophysaires (FSH, LH) sécrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse et les gonadotrophines chorioniques (hCG) sécrétées par le placenta. Les gonadotrophines hypophysaires et placentaires comportent deux fractions alpha (α) et bêta (β) mais seule la fraction bêta comporte des éléments spécifiques de la gonadotrophine placentaire.

Certaines préparations de gonadotrophine chorionique (hCG) ayant inhibé la croissance de cellules de la maladie de Kaposi *in vitro* et chez la souris, Parkash Gill et coll. ont évalué l'efficacité des injections intralésionnelles d'hCG dans la maladie de Kaposi du sida.

Dans un premier temps, les auteurs ont évalué *in vitro* 4 préparations commerciales d'hCG sur leur modèle de culture cellulaire. Ils ont retenu la forme commercialisée par les laboratoires Wyeth-Ayerst (APL) comme étant la plus efficace.

Dans un deuxième temps, ils ont évalué l'APL dans un essai ouvert d'escalade de dose de phase 1-2 ; vingt-quatre patients ont reçu des doses croissantes d'APL 3 fois par semaine pendant 2 semaines par voie intralésionnelle. Six patients ont reçu chacun 250, 500, 1000 et 2000 UI injectés dans 2 lésions cutanées de très petite dimension (taille médiane de 62 mm² à 245 mm²), une troisième lésion "contrôle" étant injectée avec

le diluant. Parmi les 12 lésions injectées dans chaque groupe de 6 patients, les taux de réponses varient de 8 % (1/12) dans le groupe 250 UI à 83 % (10/12) dans le groupe 2000 UI. Une réponse complète est observée pour une lésion dans les groupes 250 et 500 UI, 2 lésions dans le groupe 1000 UI et 5 lésions dans le groupe 2000 UI. Cette efficacité est donc dose dépendante.

Comme le suggère l'étude comparative des biopsies cutanées avant et après traitement, cette efficacité est liée à l'apparition d'une apoptose cellulaire *in situ*, l'intensité de ce phénomène étant corrélée à la dose d'APL reçue : de 20-30 % pour les lésions traitées par 250 UI à 90-100 % pour les lésions ayant reçues 2000 UI ($P < 0,001$).

Dans un troisième temps, les auteurs ont monté une étude randomisée en double aveugle chez 12 patients dont 6 recevaient une injection intralésionnelle de diluant dans 2 lésions chacun et 6 autres recevaient une infection intralésionnelle de 2000 UI d'APL dans 2 lésions chacun (12 lésions traitées dans chaque groupe). Aucune réponse n'est observée parmi les 12 lésions injectées avec le diluant, mais une réponse est observée pour 10 des 12 lésions injectées avec APL ($p = 0,015$). Cette réponse clinique est documentée histologiquement sur 6 biopsies cutanées, une réponse complète étant confirmée pour 5 lésions. Ces 5 patients ont été suivis pendant 5 mois. Chez 3 d'entre eux, aucune lésion injectée ne rechute ; chez 2 une rechute locale est observée respectivement 2 et 3 mois après la réponse initiale.

Les effets hormonaux de ces injections ont été évalués chez 23 patients dont 6 traités avec le diluant seul, et 17 traités avec des doses croissantes d'APL intralésionnelle (3 avec 500 UI, 3 avec 1000 UI et 11 avec 2000 UI). Il est observé une diminution significative des concentrations sériques de FSH ($p = 0,002$) et de LH ($p = 0,001$) chez les 17 patients (après la dernière dose d'hCG) sans différence significative selon la dose reçue ; quant à l'augmentation de la concentration sérique de testostérone, elle n'est pas statistiquement significative ($p = 0,55$). Cet effet systémique de l'injection intralésionnelle d'hCG contribue probablement à expliquer que, chez les patients inclus dans l'essai d'escalade de dose, certaines lésions (5/12) infectées avec le diluant seul aient répondues.

Ces résultats sont encourageants non pas tant en eux-mêmes (d'autres traitements par voie intralésionnelle permettent d'obtenir des taux de réponses semblables) mais plutôt par les perspectives de traitement hormonal de la maladie de Kaposi qui sont ainsi ouvertes. Cet enthousiasme doit cependant être tempéré par certaines limites soulignées dans l'éditorial de Susan Krown (2) qui accompagne l'article de Parkash Gill. Il reste d'abord à évaluer qu'un traitement systémique par hCG aurait une efficacité semblable sur l'ensemble des lésions quelles que soient leurs tailles. De plus, un tel traitement aurait de toute façon un coût astronomique compte tenu des doses nécessaires par voie parentérale pour obtenir localement l'équivalent d'une dose intralésionnelle de 2000 UI (aux Etats-Unis, 20 000 UI d'APL coûtent 264 US \$; en France, 20 000 UI de Gonadotrophine Chorionique Endo coûtent 150 francs).

Plus troublante encore est la question de savoir comment cette hormone placentaire agit sur la maladie de Kaposi. Selon Susan Krown, cette efficacité est liée à un petit fragment du catabolisme de la sous-unité bêta de l'hCG, c'est-à-dire le bêta-core. Ce fragment aurait une analogie structurale avec le PDGF (platelet derived growth factor) qui est un des facteurs de croissance angiogénique de la maladie de Kaposi. Cette homologie avec le PDGF suggère une liaison compétitive à un des récepteurs cellulaires du PDGF au niveau des cellules kaposiennes. Ce fragment d'hCG pourrait également se lier à un récepteur cellulaire pour les hCG et par la même modifier la production cellulaire de facteurs de croissance par la cellule kaposienne elle-même.

Dans l'avenir, il reste donc à identifier la fraction active de l'hCG pour évaluer son mécanisme exact d'action et entreprendre des essais cliniques par voie générale avec une molécule purifiée. - Eric Caumes

Reference

1 - Krown SE

"Kaposi's sarcoma - What's human chorionic gonadotropin got to do with it ?"

N Engl J Med, 1996, 335, 1309-1310