

«Le Rôle de plus en plus large des analogues de la somatostatine dans la thérapeutique»

H Valdes Socin, D Betea, P. Petrossians et A Beckers, Service d'Endocrinologie. CHU Sart Tilman. Liège

La somatostatine est une hormone peptidique dotée d'effets essentiellement inhibiteurs et qui est présente à différents niveaux de l'organisme. Elle intervient dans le fonctionnement du système nerveux central, de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Elle joue aussi un rôle dans le tractus gastro-intestinal, dans le pancréas exocrine et endocrine ainsi que dans les cellules du système immunitaire et la rétine. La mise en évidence de ce rôle inhibiteur a été à la base du développement d'analogues de la somatostatine puissants et à longue durée d'action, efficaces principalement dans le traitement de certaines tumeurs endocrines.

Plus récemment, leur intérêt dans le traitement de l'ophtalmopathie en rapport avec la maladie de Basedow et dans la rétinopathie diabétique proliférante a fait l'objet d'investigations. Dans cette synthèse, nous passons en revue les dernières nouveautés concernant les analogues de somatostatine dans les pathologies où leur indication est reconnue depuis longtemps et dans des pathologies où leur efficacité thérapeutique est en cours d'investigation et qui pourraient dès lors constituer des cibles nouvelles pour ces molécules. Les données présentées ci-dessous ont, pour l'essentiel, été collectées à l'occasion du symposium organisé par Novartis au cours du 84^{ème} congrès de l'Endocrine Society à San Francisco (juin 2002).



Le rôle des analogues de la somatostatine dans le contrôle des maladies endocriniennes

Le professeur Steven Lamberts, de Rotterdam, a axé son analyse sur les effets actuellement connus des agonistes de la somatostatine dans le contrôle des maladies endocriniennes. Il a rappelé les constantes d'affinité et de spécificité de l'octréotide et du lanréotide (1). Ceux-ci possèdent une affinité préférentielle pour les récepteurs SSTR2, à la différence des composés naturels somatostatine 14 et 28 qui se lient aux cinq sous-types de récepteurs à la somatostatine (SSTR). Ils sont utilisés avec grand succès dans le traitement de l'acromégalie et d'autres affections neuro-endocriniennes.

Ces composés, pour intéressants qu'ils soient, pourraient n'être que les précurseurs de nouvelles générations d'agonistes somatostatinerigiques. Il existe en effet au moins 5 sous-types de récepteurs à la somatostatine et jusqu'à présent, seul le récepteur 2 est pleinement « exploité ». L'utilisation d'agonistes spécifiques du récepteur 2 ne permet pas de résoudre tous les cas endocrinologiques et moins encore les autres cas non endocriniens. Par exemple, un pourcentage significatif d'acromégales résiste à ce traitement.

Il serait donc intéressant de disposer d'autres analogues spécifiques dans les adénomes somatotropes résistants, dans l'ophtalmopathie basedowienne ou encore dans la rétinopathie diabétique proliférante. Dans ces pathologies en effet, la dépendance vis-à-vis du récepteur SSTR2 semble moindre.

L'étude de la réponse in vitro ainsi que la caractérisation des récepteurs dans les tumeurs somatotropes humaines, responsables de l'acromégalie (2) a permis de déceler une prépondérance non seulement des récepteurs SSTR2 mais aussi SSTR5. Dès lors, dans ces cas, l'utilisation d'agonistes spécifiques des deux récepteurs pourrait accroître l'efficacité des composés utilisés.

Un deuxième exemple d'intervention thérapeutique est constitué par les cellules B et T du système immunitaire qui possèdent majoritairement des récepteurs SSTR3. La rétine, quant à elle, possède essentiellement des récepteurs SSTR1 et SSTR2 présents dans les cellules de la couche plexiforme et des photorécepteurs.

Un nouvel analogue SMS désigné SOM 230 a été développé par la firme Novartis. Cette molécule cyclohexapeptidique a été retenue grâce à sa grande affinité envers les récepteurs de type 1, 2, 3 et 5. Elle est dénommée « analogue universel ».

Cette molécule a 30 à 40 fois plus d'affinité envers SSTR1 et SSTR5 que l'octréotide et le lanréotide. Alors que la demi-vie moyenne plasmatique de l'octréotide est de 2 heures, celle de la SOM 230 chez le rat est de 23 heures. Les effets puissants de SOM 230 et l'inhibition de la libération de GH qu'elle entraîne ont été démontrés in vitro et in vivo chez l'animal durant une période de 126 jours sans phénomène d'échappement et sans effet délétère sur l'insuline ou le glucagon.

Ensuite, le docteur Lamberts a présenté des données séduisantes sur le SOM 230 qui réduit la sécrétion de prolactine dans le cas d'un prolactinome humain in vitro. Ce traitement pourrait constituer un complément intéressant dans les cas relativement rares, certes, d'adénomes à prolactine qui résistent aux agonistes dopaminergiques.

Figure 2 (couverture) : Protéine G : les mutations des résidus Arg 201 ou Gln 227 déterminent la perte d'activité GTPase pouvant engendrer la formation d'adénomes à GH (16).



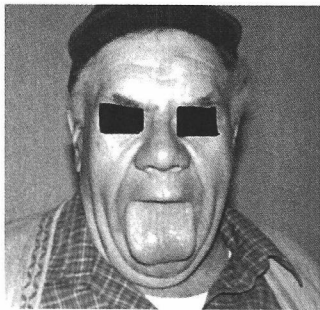


Figure 1 : Patient avec acromégalie : dysmorphie du visage, macroglossie et plis cutanés marqués.

Le professeur Kleinberg, de New York, a ensuite pris la parole pour rappeler la prise en charge de l'acromégalie (figure 1) selon les méthodes d'évaluation modernes. L'étiologie des tumeurs somatotropes est mal connue, mais dans près de 30 % des cas, une anomalie de la protéine transductrice Gs est mise en évidence (figure 2). L'acromégalie entraîne une sur-mortalité et une morbidité importante à partir de nombreuses complications cardiaques, ostéo-articulaires, respiratoires et métaboliques.

D'après les travaux de Rajasoorya (3), l'espérance de vie dans l'acromégalie est diminuée de 10 ans. Ces données ont été confirmées par d'autres études. Bates et collaborateurs (4) ont trouvé un taux de mortalité de 2.68 par rapport à la population témoin. En outre, 57% des décès étaient dus à des causes cardiovasculaires. Dans cette étude ainsi que celle de Orme et al (5), qui portait, elle, sur 1362 patients, les auteurs ont montré que lorsque les taux de GH étaient ramenés à des concentrations inférieures à 2.5 µg/l, le taux de mortalité était significativement diminué et redevenait comparable à celui d'une population contrôlée.

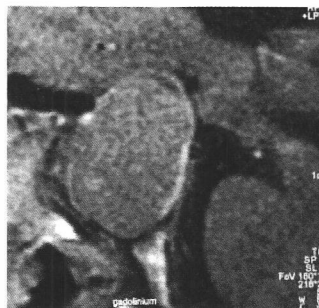
Figure 3 : RMN hypophysaire démontrant un macroadénome somatotrope avant et après traitement par analogues de la somatostatine (16).



A. Coupe frontale au diagnostic 4/2001



C. Coupe frontale sous traitement 5/2002



B. Coupe sagittale au diagnostic 4/2001



D. Coupe sagittale sous traitement 5/2002

La normalisation des concentrations d'IGF1 a été utilisée comme critère par Swearingen et al, au cours du suivi de 162 patients acromégales. Des taux normalisés d'IGF1 étaient associés à une survie normale alors que des taux maintenus pathologiques prédisaient une mortalité supérieure (6).

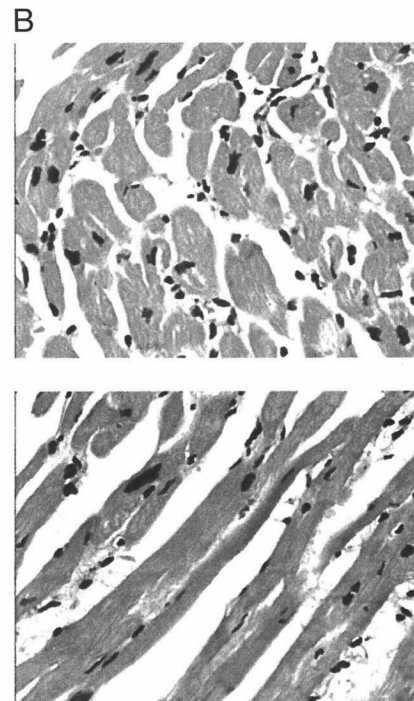
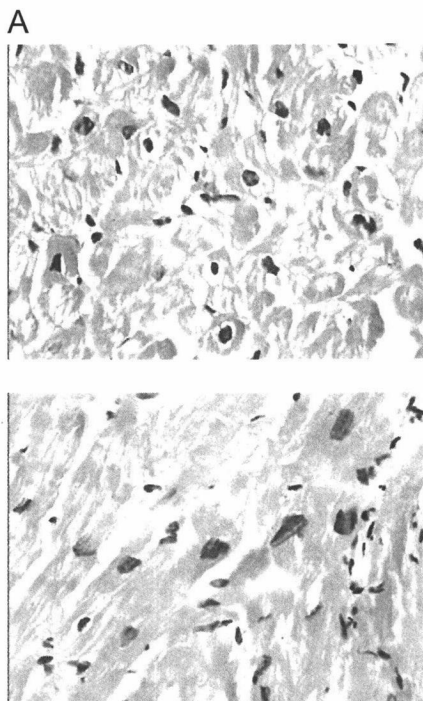
De tous ces travaux, il résulte que l'acquisition de critères de rémission les plus appropriées est d'importance capitale dans l'acromégalie. Lors d'une réunion de consensus qui a eu lieu en Italie en 2000 (7), les critères de rémission de l'acromégalie ont été revus. Ils incluent actuellement une normalisation des concentrations d'IGF1 pour l'âge et pour le sexe, un nadir de GH après HGPO inférieur de 1 µg/l et l'absence de signe clinique d'évolution.

Ces critères paraissent très satisfaisants dans l'immense majorité des cas et permettent certainement d'exclure une maladie évolutive. Néanmoins, les critères de guérison dépendent aussi des méthodes de dosage qui sont utilisées. Ainsi, dans une étude très intéressante, Freda et al (8) ont étudié la suppression de la GH après HGPO chez 25 individus normaux et chez des acromégales.

Chez les individus normaux, la GH tombait à des valeurs comprises entre 0.06 µg/l et 0.13 µg/l alors que chez les acromégales avec IGF1 normale elle était inférieure à 0.04 µg/l (dosage ELISA), 0.09 µg/l (dosage IRMA) et à 0.8 µg/l (dosage RIA).

Le but du traitement de l'acromégalie est de réduire la mortalité et la morbidité. Il est essentiel de poser un diagnostic rapidement afin de pouvoir contrôler la morbidité à un stade précoce et obtenir la réversibilité des lésions.

Figure 4 : Histologie d'une biopsie myocardique d'un acromégale
 A-Biopsie myocardique avant traitement : myofibrilolyse intra-cellulaire extensive avec des zones de myocytolyse et d'infiltrat cellulaire
 B-Biopsie myocardique après traitement: régression significative de ces altérations.



Les analogues de somatostatine normalisent les taux d'hormone de croissance et d'IGF1 dans plus de 50% des cas. Ils peuvent être utilisés soit comme thérapie primaire soit en complément de l'adénomectomie.

Dans les cas qui répondent de façon partielle mais insuffisante aux faibles dosages, l'efficacité peut être améliorée par l'utilisation de dosages plus importants.

En ce qui nous concerne, nous préconisons un traitement par analogues de somatostatine avant de réaliser l'adénomectomie afin d'obtenir une réduction de volume de la lésion (figure 3) et de placer le patient dans les meilleures conditions pour subir l'anesthésie et la chirurgie.

La normalisation des concentrations d'hormone de croissance et d'IGF1 permet un meilleur contrôle de certains effets de l'acromégalie tels que diabète,

hypertension artérielle, fonction cardiaque (figures 4,5).

Néanmoins, toutes les altérations ne sont pas réversibles et certaines altérations en principe réversibles ne le sont pas à tous les stades (9).

Par exemple, les arthralgies peuvent s'améliorer avec le traitement, mais une fois l'ostéoarthrite constituée, elle devient irréversible. Il en est de même de la fonction cardiaque, qui s'améliore dans les stades précoces ou moyens mais qui peut avoir atteint un stade irréversible. Dans les apnées de sommeil liées à l'acromégalie, le professeur Kleinberg a donné à titre d'exemple le cas de 4 patients avec valeurs élevées de GH et d'IGF1 (IGF1 élevés entre 620 et 1121 ng/ml). Après avoir bénéficié d'une adénomectomie, les patients normalisés quant aux critères biologiques ont vu leurs symptômes s'améliorer quoique des indices d'apnée et d'hypopnée restaient élevés après la chirurgie.

En conclusion, le diagnostic de l'acromégalie doit être réalisé de façon précoce afin de réduire la morbidité et la mortalité. Les critères de guérison de l'acromégalie ont été réévalués récemment (normalisation du taux d'IGF1, suppression de la GH sous 1 µg/l après HGPO, absence d'évolution clinique). Une prise en charge adaptée permet une amélioration importante dans la plupart des cas.

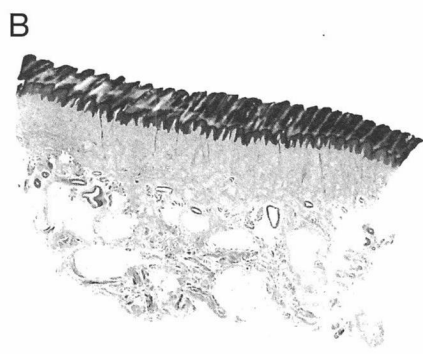
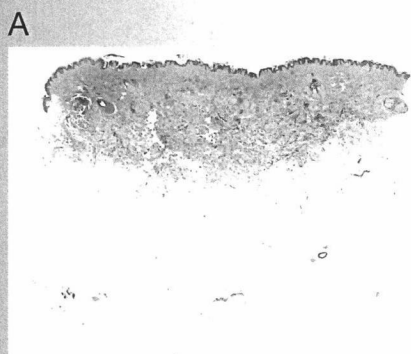


Figure 5 : Peau acromégale (16) - A-Peau normale - B-Peau acromégale
 Comparaison entre une peau normale et une peau acromégale. Chez l'acromégale, il existe une hyperplasie marquée de l'épiderme, une organisation plus compacte du derme, un épaississement très marqué des travées conjonctives dans l'hypoderme et une hyperplasie du plexus vasculaire profond à la jonction entre le derme et l'hypoderme.

Le professeur Michael Sheppard, de l'Université de Birmingham, s'est ensuite attaqué au traitement médical réalisé en première intention.

Dans les séries chirurgicales récentes, le taux de guérison des microadénomes est d'environ 80 % mais il chute à moins de 50% dans les macroadénomes.

Une analyse des résultats sous analogues de somatostatine montre qu'en général, le taux de bon contrôle est assez important. Notamment, dans l'étude de Newman (10), 26 patients vierges de tout traitement ont été comparés à 81 qui avaient reçu une combinaison de traitement chirurgical et radiothérapique. L'efficacité de l'Octréotide avait été la même dans les deux groupes avec une normalisation des concentrations d'IGF1 dans 68 % versus 62 % et des concentrations de GH dans 70% versus 61%. Colao et al (11) ont rapporté des résultats un peu similaires avec une suppression de GH et d'IGF1 de même ampleur dans un groupe de patients avec traitement médical en première intention comparé à un groupe de patients préalablement opérés.

Le docteur Sheppard a cependant rappelé que toutes ces études n'ont pas été randomisées et que les patients en rémission après la chirurgie étaient naturellement exclus. Il paraît donc difficile d'établir des conclusions définitives sur la base de ces études.

A notre point de vue, il faudrait comparer l'efficacité des analogues de Somatostatine avant la chirurgie d'exérèse et après celle-ci chez les patients qui n'ont pas eu la chance d'être guéris par ce traitement. Jusqu'à présent, une telle étude manque.

En conclusion, les analogues de la somatostatine représentent une option efficace dans le traitement de l'acromégalie. La décision doit être prise en fonction de plusieurs facteurs tels que la comorbidité, l'invasion tumorale et les chances de rémission par une chirurgie et les préférences du patient.

Le docteur Rebecca Bahn, du Minnesota a discuté des nouvelles options dans le traitement médical de l'ophtalmopathie basedowienne. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement efficace pour prévenir l'apparition de cette affection et l'ensemble des mesures pharmacologiques (corticoïdes) ou chirurgie décompressive sont utilisées à titre palliatif.

Les analogues de la somatostatine ont été proposés chez des patients avec une ophtalmopathie légère à modérée. Cette indication potentielle a été retenue après la constatation de l'accumulation de ¹¹¹In-DTPA-D-Phe I octréotide dans les orbites des patients avec ophtalmopathie grave et l'absence de captation chez les patients sans ophtalmopathie clinique ou chez les sujets normaux.

L'octréoscan a également permis de prédire dans un nombre réduit de séries la réponse au traitement par corticoïdes et l'activité de la maladie. D'un point de vue fondamental, des récepteurs SSTR2 ont été mis en évidence dans les lymphocytes activés et les fibroblastes des patients avec ophtalmopathie.

Le Docteur Bahn a exposé des données révélant que l'administration d'octréotide a permis de réduire in vitro la prolifération de fibroblastes de l'orbite, l'adipogénèse et la production de glycosaminoglycans et des lymphocytes orbitaux.

Dans leur étude, Krassas et al. (12) ont administré de l'octréotide 200 µg/j (n=12 patients) vs placebo (n=8) à des patients avec ophtalmopathie basedowienne suivis à 12 semaines.

Cette étude a démontré une amélioration chez 5/12 patients traités par octréotide. Une étude de la Mayo Clinic teste actuellement l'efficacité des analogues de la somatostatine dans l'ophtalmopathie basedowienne. Elle porte sur 30 patients avec ophtalmopathie légère à modérée. L'analyse distingue quatre sous-groupes: fumeurs actifs ou non, traités par analogues ou placebo. Non éléments d'inclusion les signes oculaires d'inflammation mais pas ceux de neuropathie optique.

Les éléments d'évaluation de l'étude portent sur l'activité clinique de la maladie, la présence de proptose, des photographies des visages des patients, l'évaluation volumétrique des orbites par CT scan, un questionnaire d'auto-évaluation avant et après le traitement. Les résultats de cette étude seront disponibles pour 2003 et devraient permettre des conclusions sur l'efficacité de ce traitement.

Le traitement de la rétinopathie diabétique par analogues de la somatostatine

Le docteur Maria Grant, de Floride, a abordé le traitement de la rétinopathie diabétique par analogues de la somatostatine. La rétinopathie est cause majeure de cécité chez les patients diabétiques. La phase proliférative de la rétinopathie se développe dans une rétine hypoxique, dans un milieu produisant plusieurs facteurs de croissance et angiogéniques. Le traitement actuel est l'ablation des zones affectées par électrocoagulation laser.

En 1953 Poulsen (13) décrit pour la première fois chez une patiente en post-partum le phénomène dit «de Houssay» (c'est-à-dire l'amélioration spontanée du diabète sucré après ablation de l'hypophyse). Il constate également une amélioration de sa rétinopathie diabétique. Cette observation avait été la base de la réalisation d'hypophysectomies réglées pour traiter les rétinopathies diabétiques proliférantes sévères.

Les arguments impliquant l'hormone de croissance dans la sévérité de la rétinopathie étaient l'observation que la rétinopathie s'accélère pendant la puberté, lorsque les tissus sont plus sensibles à la GH et que les nains GH déficients avec diabète n'ont pas de micro angiopathie. Après plus de dix ans de suivi des patients avec rétinopathie diabétique déficients en hormone de croissance, il a été possible de constater une réduction de la néovascularisation rétinienne.

Les modèles animaux soutiennent également l'idée d'un rôle important de l'hormone de croissance et de l'IGF1 dans la progression de la rétinopathie proliférante. L'idée est venue en conséquence d'essayer les analogues de la somatostatine pour diminuer la sécrétion de GH dans ce type de rétinopathie. Quelques études (14) suggèrent que les analogues de la somatostatine peuvent être utiles. Une étude randomisée, prospective, contrôlée, a comparé les effets à long terme de la dose la plus élevée tolérée d'octréotide chez 22 patients avec rétinopathie diabétique débutante et avancée. Seulement un de 22 yeux (11 patients) comparé à 9 de 24 yeux contrôles a eu besoin de photo-coagulation laser après 15 mois. L'octréotide a retardé significativement

($p < 0.006$) l'apparition de la rétinopathie chez les patients traités avec une incidence de 27% versus 42% chez les patients traités de façon conventionnelle. Les patients traités par octréotide ont bénéficié d'un supplément en hormones thyroïdiennes pour éviter toute hypothyroïdie potentiellement associée à la suppression de TSH induite par octréotide. Cette procédure aurait pu augmenter l'expression de SSTR dans les vaisseaux rétiniens et nécessite des recherches complémentaires. Cela étant, l'octréotide a réduit considérablement la nécessité de réaliser une photo-coagulation par laser chez ces patients.

Une autre étude a été réalisée chez des patients avec rétinopathie diabétique proliférante. Il s'agit de patients diabétiques de type 1 et 2, qui ont déjà eu recours à une laser thérapie. Un total de 18 patients ont été traités avec octréotide 100 µg trois fois par jour pendant 3 ans et comparés avec 18 diabétiques non traités par octréotide.

Aucun des patients du groupe traité n'a eu de progression de rétinopathie contre 11 patients du groupe contrôle (61%) et 14 patients traités par octréotide (78%) ont eu une amélioration de la rétinopathie contre aucun du groupe contrôle. (15).

Le docteur Grant a discuté des différents mécanismes pouvant expliquer le bénéfice des analogues de la somatostatine dans la rétinopathie proliférante. Elle a notamment expliqué le rôle des IGF BP3 dans la diminution de la prolifération cellulaire et dans l'apoptose. Un deuxième mécanisme, indépendant de l'axe GH – IGF1 serait la synthèse rétinienne de SSTR2 et la production autocrine de somatostatine. Celles-ci pourraient donc contribuer à contrôler la néovascularisation rétinienne. En conclusion, les analogues de la somatostatine se révèlent prometteurs dans cette affection. Le défi futur est celui d'obtenir de nouveaux agonistes plus sélectifs et adaptés aux différentes pathologies dépendant de SSTR spécifiques, avec l'obtention de composés par voie orale, pouvant traverser la barrière rétinienne.

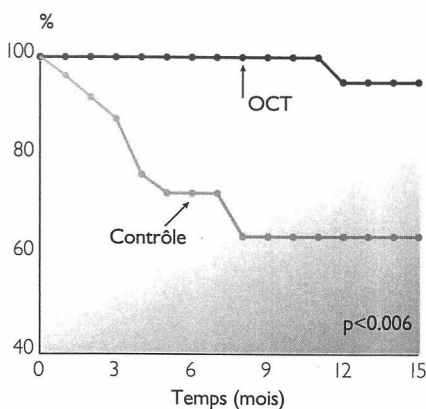


Figure 6: Grant et al. Diabetes Care 2000. Courbes de survie exprimant le pourcentage d'yeux n'atteignant pas le statut de rétinopathie proliférante à haut risque. Sous octreotide (n=22) - population contrôle (n=24).

Copyright © 2000 American Diabetes Association
From Diabetes Care, Vol. 23, 2000; 504-509
Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Le professeur Michael Sheppard, de l'Université de Birmingham, s'est ensuite attaqué au traitement médical réalisé en première intention.

Dans les séries chirurgicales récentes, le taux de guérison des microadénomes est d'environ 80 % mais il chute à moins de 50% dans les macroadénomes.

Une analyse des résultats sous analogues de somatostatine montre qu'en général, le taux de bon contrôle est assez important. Notamment, dans l'étude de Newman (10), 26 patients vierges de tout traitement ont été comparés à 81 qui avaient reçu une combinaison de traitement chirurgical et radiothérapique. L'efficacité de l'Octréotide avait été la même dans les deux groupes avec une normalisation des concentrations d'IGF1 dans 68 % versus 62 % et des concentrations de GH dans 70% versus 61%. Colao et al (11) ont rapporté des résultats un peu similaires avec une suppression de GH et d'IGF1 de même ampleur dans un groupe de patients avec traitement médical en première intention comparé à un groupe de patients préalablement opérés.

Le docteur Sheppard a cependant rappelé que toutes ces études n'ont pas été randomisées et que les patients en rémission après la chirurgie étaient naturellement exclus. Il paraît donc difficile d'établir des conclusions définitives sur la base de ces études.

A notre point de vue, il faudrait comparer l'efficacité des analogues de Somatostatine avant la chirurgie d'exérèse et après celle-ci chez les patients qui n'ont pas eu la chance d'être guéris par ce traitement. Jusqu'à présent, une telle étude manque.

En conclusion, les analogues de la somatostatine représentent une option efficace dans le traitement de l'acromégalie. La décision doit être prise en fonction de plusieurs facteurs tels que la comorbidité, l'invasion tumorale et les chances de rémission par une chirurgie et les préférences du patient.