

Les antiandrogènes dans le cancer de la prostate

● F. Labrie*

RÉSUMÉ. La découverte la plus conséquente dans le domaine du cancer de la prostate au cours des 50 dernières années fut de mettre en évidence que la prostate humaine, de même que de nombreux autres tissus périphériques, "synthétisent" eux-mêmes des androgènes à partir des précurseurs surrénaliens inactifs, essentiellement la déhydroépiandrosterone (DHEA) et son sulfate (DHEA-S). Alors que les androgènes d'origine testiculaire peuvent être facilement et complètement éliminés par castration chirurgicale (orchidectomie) ou médicale (agoniste de la LH-RH), les androgènes produits localement au niveau de la prostate peuvent être bloqués dans leur accès au récepteur des androgènes par un antiandrogène pur de la classe du flutamide. Le traitement combiné, associant la castration et un antiandrogène pur, a montré qu'il était le premier traitement à prolonger la vie des patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé (métastatique). La dernière étude, celle de l'EORTC, a montré une prolongation de la survie liée à l'évolution du cancer de la prostate de 15,1 mois (soit 52% de plus dans le groupe de patients qui ont reçu flutamide plus Zoladex) comparé aux patients qui ont eu une orchidectomie plus placebo. Le même traitement combinant un agoniste de la LH-RH et le flutamide, appliqué de façon néoadjuvante pendant trois mois avant prostatectomie radicale dans le cancer "localisé" de la prostate, a montré une diminution des marges positives de 38,5% à 13%, ce qui suggère que l'approche combinant une thérapie antiandrogénique néoadjuvante et la chirurgie pourrait avoir un impact majeur sur la mortalité dans le cancer de la prostate.

Mots-clés: Androgènes - Antiandrogènes purs - Apoptose - Flutamide - Nilutamide - Stades précoces - Antigène prostatique spécifique (APS) - Échographie transrectale.

Parmi tous les cancers hormono-sensibles, le cancer de la prostate est celui qui est le plus sensible aux hormones. De fait, au stade métastatique, le seul traitement efficace du cancer de la prostate est le traitement hormonal. De plus, dans les stades plus précoces de la maladie, le traitement hormonal néoadjuvant est en train de devenir une composante essentielle de la thérapie (1). Il y a donc de bonnes raisons de croire que le traitement hormonal va rapidement prendre une place de plus en plus importante dans le traitement du cancer de la prostate et ce, à tous les stades de la maladie (1-3).

Le cancer de la prostate est devenu le plus fréquemment diagnostiqué et la seconde cause de décès par cancer chez l'homme en Amérique du Nord et en Europe. En effet, le cancer de la prostate est diagnostiqué chez un homme sur onze au cours de la vie, et cette incidence va en augmentant avec le vieillissement de la population.

HISTORIQUE

Depuis l'observation de Huggins et coll. (4), il y a plus de 50 ans, le traitement standard du cancer de la prostate a été, jusqu'à récemment, limité au blocage des androgènes testiculaires par castration chirurgicale ou par administration de fortes doses d'estrogènes. Ces deux traitements n'ont pas montré d'efficacité en terme de survie, mais uniquement en terme de qualité de vie. L'estrogénothérapie entraînait des complications cardiovasculaires tellement importantes (15% de décès au cours de la première année) (5) que leur usage est devenu fort limité. D'autre part, la castration chirurgicale rencontrait des objections d'ordre psychologique chez une proportion importante de patients.

A la suite de nos premières observations chez l'animal, démontrant que le traitement chronique avec les analogues de l'hormone hypothalamique LH-RH bloquait par effet antigonadotrope la sécrétion des androgènes testiculaires, entraînant ainsi l'atrophie secondaire de la prostate (6), il a pu être rapidement prouvé qu'un tel traitement pouvait remplacer la castration chirurgicale ainsi que l'administration d'estrogènes dans le traitement du cancer de la prostate chez l'homme (7). Toutefois, bien que les agonistes de la LH-RH rendent la castration chimique plus acceptable que l'orchidectomie, tout en étant dénués des effets secondaires graves des estrogènes,

* Clinique des traitements hormonaux et Laboratoire d'endocrinologie moléculaire, Centre de recherche du CHUL, Centre hospitalier de l'Université Laval, Université Laval, 2705, bd Laurier, Québec, G1V 4G2.

ce traitement ne permet pas d'améliorer le pronostic du cancer de la prostate au-delà des résultats déjà obtenus avec la castration seule. En effet, l'action de ces peptides est limitée au blocage de la formation des androgènes d'origine testiculaire, et ne tient pas compte des androgènes d'origine surrénalienne.

IMPORTANCE DES ANDROGÈNES D'ORIGINE SURRÉNALIENNE

L'homme, contrairement aux espèces animales, possède des glandes surrénales qui sécrètent des quantités très importantes de précurseurs stéroïdiens inactifs, telles que la déhydroépiandrostérone (DHEA) et tout particulièrement sa forme sulfatée, la DHEA-S. Ces précurseurs sont convertis en androgènes puissants au niveau des tissus périphériques. La sécrétion surrénalienne de DHEA et de DHEA-S augmente au moment de la puberté chez l'enfant vers l'âge de six à huit ans pour atteindre des valeurs maximales à l'âge adulte. Les concentrations circulantes de DHEA-S sont alors de l'ordre de 1 800 à 9 000 nM, soit 150 à 500 fois plus élevées que les valeurs normales de testostérone plasmatique. Dans plusieurs tissus périphériques et en particulier dans les cellules de la prostate, les précurseurs surrénaux sont transformés en androgènes actifs, et exercent leur action à l'intérieur de la cellule même qui les a produits. Cette activité hormonale, dite intracrine (8), constitue un mode d'action différent (a) des activités autocrines où l'hormone sécrétée par une cellule exerce son action sur la propre membrane cellulaire de cette cellule, (b) du mode paracrine où l'hormone exerce son action sur une cellule voisine ou (c) du mode endocrine classique où l'hormone, transportée par la circulation sanguine, va agir dans une cellule située à distance de son site de formation.

La mise en évidence du rôle complémentaire des testicules et des surrénales dans la formation des androgènes a eu pour conséquence la mise au point d'un traitement du cancer de la prostate impliquant d'une part un blocage simultané de la production des androgènes d'origine testiculaire par castration (chimique [agoniste de la LH-RH] ou chirurgicale), et d'autre part, de l'action des androgènes d'origine surrénalienne par l'administration d'un antiandrogène pur (9, 10).

L'importance de la source extra-testiculaire d'androgènes est attestée par la persistance des dérivés glucuronidés, de l'androstérone (ADT) et du 3 α -androstane-3 α , 17 β -diol (3 α -diol) dans la circulation à environ 40% des niveaux témoins, après élimination par castration des stéroïdes testiculaires (fig. 1) (3).

La contribution complémentaire des testicules et des surrénales à la formation de dihydrotestostérone (DHT) dans la prostate humaine est illustrée sur la figure 2 où la largeur des flèches correspond à l'importance relative des sources d'androgènes. Afin de pouvoir mettre en évidence la base scientifique de cette importante formation périphérique ou intracrine d'androgènes, nos travaux au cours des dernières années se sont concentrés sur l'élucidation de la structure des enzymes et de leurs gènes correspondants impliqués dans la stéroïdogénèse périphérique, ce qui permet maintenant d'expliquer l'importante formation de DHT dans la prostate humaine, de même que dans de nombreux autres tissus périphériques incluant la peau (11, 12).

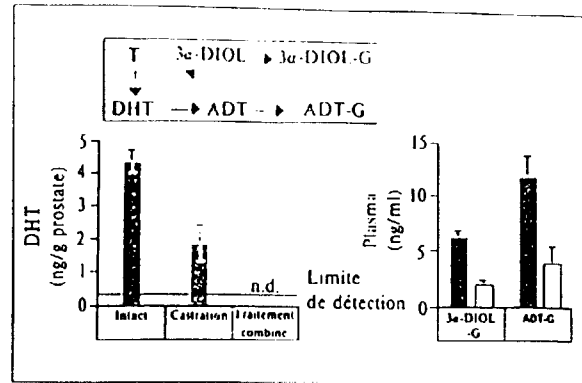


Fig. 1. Importance des androgènes d'origine surrénalienne.

- Effet de l'orchidectomie et du traitement combiné (associant le flutamide à la castration chirurgicale ou chimique) sur la concentration de DHT dans le tissu prostatique cancéreux. A remarquer que l'orchidectomie a un effet seulement partiel (environ 60% d'inhibition), alors que l'addition de flutamide diminue la concentration de DHT prostatique à un niveau non décelable. La limite inférieure de sensibilité de la mesure de DHT est de 0,2 ng de DHT par g de tissu. Environ 40% de la DHT demeure dans le tissu cancéreux prostatique après castration. C'est pourquoi il est impératif de bloquer les androgènes d'origine surrénalienne qui persistent à des taux importants et peuvent stimuler la croissance du cancer même après castration.

- Effet de la castration sur les niveaux sériques des métabolites principaux de la DHT, soit l'androstérone (ADT) et l'androstane-3 α , 17 β -diol (3 α -diol) et leurs dérivés glucuronides respectifs (G.) (■ intact □ castré)

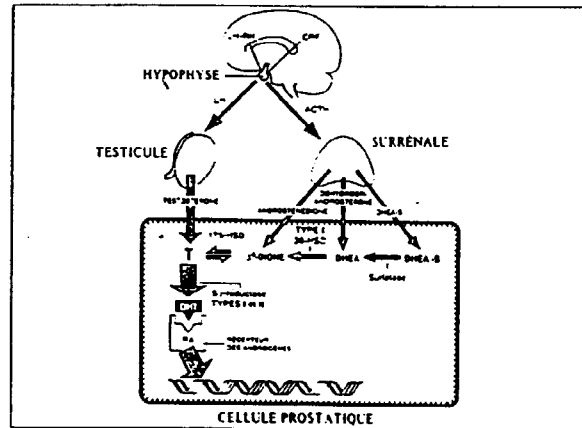


Fig. 2. Activité intracrine dans la prostate humaine ou étapes de la biosynthèse impliquées dans la formation de la dihydrotestostérone (DHT) à partir de la testostérone testiculaire, de même que des précurseurs surrénaux inactifs, déhydroépiandrostérone (DHEA), DHEA sulfate (DHEA-S) et androsténone (Δ^4 -dione) dans le tissu prostatique humain. 17 β -HSD = 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase; 3 β -HSD = 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase / Δ^4 - Δ^3 isomérase. La largeur des flèches indique l'importance relative des différentes sources de DHT: 60% sont d'origine testiculaire et 40% viennent des surrénales. Les testicules sécrètent la testostérone (T) qui est transformée par la 5 α -réductase en DHT, l'androgène le plus puissant. Au lieu de sécréter de la testostérone ou de la DHT directement, les surrénales sécrètent des quantités très importantes de DHEA, DHEA-S et même d'androsténone qui sont transportés dans la circulation vers la prostate et vers d'autres tissus périphériques intracrines. Ces précurseurs inactifs sont alors transformés localement en androgènes actifs: testostérone et DHT. Les complexes enzymatiques 3 β -HSD, 17 β -HSD et 5 α -réductase sont tous présents dans les cellules prostatiques humaines, ce qui permet à la prostate de former localement environ 40% de la DHT totale active dans ce tissu.

TRAITEMENT COMBINÉ AU STADE MÉTASTATIQUE

A la suite de cette démonstration du rôle majeur des androgènes d'origine surrénalienne dans le cancer de la prostate, nous avons mis au point un traitement qui bloque l'action à la fois des androgènes d'origine testiculaire et ceux d'origine surrénalienne. Alors que les androgènes d'origine testiculaire sont efficacement supprimés par castration chirurgicale ou chimique (administration d'un agoniste de la LH-RH), l'action des androgènes formés localement au niveau du tissu prostatique à partir des précurseurs surrénaliens est bloquée par l'administration d'un antiandrogène pur, le flutamide, qui prévient l'interaction de la DHT avec le récepteur des androgènes. L'agoniste de la LH-RH est administré quotidiennement ou mensuellement afin de bloquer par effet antigonadotrope la synthèse des androgènes testiculaires, alors que l'antiandrogène (flutamide) est pris par voie orale.

Le succès du traitement combinant la castration chirurgicale ou médicale (agoniste de la LH-RH) avec un antiandrogène pur de la classe du flutamide est maintenant bien reconnu. Ainsi, à la suite de nos données originales publiées en 1982 (9) et 1985 (10), les quatre études prospectives, randomisées et contrôlées par placebo, ont confirmé une prolongation de la réponse positive et, fait encore plus important, ont démontré une prolongation de la survie (13, 14, 15, 16). De fait, l'étude la plus récente, celle de l'EORTC (14), a montré une prolongation de la durée de survie reliée au cancer de la prostate de 15,1 mois en faveur du groupe de patients qui ont reçu Zoladex et flutamide comparé au groupe orchidectomie et placebo. Cet avantage de 52% de survie est nettement supérieur à l'effet obtenu avec le tamoxifène sur la survie dans le cancer du sein.

TRAITEMENT COMBINÉ NÉOADJUVANT AU STADE PRÉCOCE

Une explication du succès limité dans la lutte contre le cancer de la prostate est que ce cancer évolue pendant de nombreuses années au niveau de la prostate et même à l'extérieur de cette glande sans signe ou symptôme. Ainsi, dans la majorité des cas, la première mise en évidence du cancer se fait au moment où il a déjà migré à l'extérieur de la prostate, et la plupart du temps dans les os. A ce stade très avancé de la maladie, la possibilité d'une guérison ne peut être offerte au patient et le seul traitement efficace disponible est le traitement combiné qui prolonge la vie (2, 3, 13-16).

Même s'il est admis que la seule possibilité de guérison du cancer de la prostate est le traitement au stade précoce, la prostatectomie radicale est peu utilisée. Cette hésitation est surtout liée au fait que, dans un très grand nombre de cas, même si les examens cliniques au moment du diagnostic laissent supposer l'existence d'un cancer limité à l'intérieur de la prostate, on réalise au moment de la chirurgie que le cancer est plus avancé et a déjà migré à l'extérieur de la glande. Ceci implique un risque élevé de reprise de la maladie car une partie du cancer n'a pu être enlevée par chirurgie.

Nos études antérieures avaient indiqué que le traitement combiné associant le flutamide et un agoniste de la LH-RH,

administré pendant trois mois avant la chirurgie, avait des effets bénéfiques sur les marges positives pour le cancer lors de la chirurgie. Afin de quantifier cette observation, nous avons effectué la première étude prospective randomisée comparant le traitement néoadjuvant associant l'antiandrogène flutamide et un agoniste de la LH-RH administré pendant 3 mois avant la prostatectomie radicale comparativement à la prostatectomie radicale sans thérapie hormonale préalable. Les paramètres étudiés ont été l'évaluation du stade de la maladie lors de l'examen histopathologique de la pièce opératoire comparée au stade clinique lors du diagnostic, ainsi que le pourcentage de patients porteurs de marges de section positives pour le cancer dans les deux groupes.

Cent quarante-deux patients entre 46 et 72 ans, présentant un cancer de la prostate localisé prouvé histologiquement, ont fait partie de cette étude après avoir donné leur consentement. Ces patients ont été diagnostiqués comme porteurs du cancer de la prostate dans le cadre de l'étude de dépistage prospective et randomisée effectuée par le programme de détection du cancer de la prostate de l'université Laval, tel que décrit par Labrie et coll. (17, 18).

Les patients ont été répartis au hasard entre les deux groupes. Le premier a reçu le traitement combiné associant l'agoniste de la LH-RH, administré par injection, et l'antiandrogène flutamide (Eulexine) administré par voie orale, à la dose de 250 mg trois fois par jour pendant une période de 3 mois avant la prostatectomie radicale. Le second groupe de patients a eu la prostatectomie radicale, immédiatement après le diagnostic, sans traitement hormonal préalable.

Comme le montre le *tableau 1*, les marges positives pour la présence de cancer sont passées de 38,5% (25/65) chez les patients ayant eu la prostatectomie seule à 13% (10/77) ($p=0,006$) chez les patients ayant reçu le traitement hormonal combiné pendant trois mois avant la prostatectomie.

Tableau 1. Effet de 3 mois de traitement combiné néoadjuvant avec flutamide et le superagoniste de la LH-RH avant la prostatectomie radicale aux stades B et C du cancer de la prostate comparativement à la prostatectomie radicale sans traitement endocrinien préalable (1).

Groupe	Marges négatives	Marges positives	Total
Contrôle	40 (61,5 %)	25 (38,5 %)	65
Traitement combiné	67 (87,0 %)	10 (13,0 %)	77
Total	107	35	142

Comme le montre la *figure 3*, les marges positives ont diminué de façon très importante à tous les stades de la maladie, sauf dans le groupe B0 où le nombre de patients était trop faible pour être significatif. Ainsi, des marges positives ont été observées dans le groupe contrôle chez 15% des patients au stade B1, 35% au stade B2, 55% au stade C1 et 85% au stade C2. En revanche, chez les patients qui ont reçu le traitement hormonal combiné trois mois avant chirurgie, les marges posi-

tives ont été réduites de façon importante à 9% au stade B1, 15% au stade B2, 20% au stade C1 et 17% au stade C2 (test de Wilcoxon, $p = 0,04$). Fait également important, la comparaison du stade définitif du cancer, déterminé par l'examen histopathologique de la pièce opératoire et le stade clinique évalué au moment du diagnostic initial, a montré une régression du stade du cancer chez 23,4% des patients qui ont reçu le traitement hormonal combiné avant la chirurgie, alors que dans le groupe de patients n'ayant eu que la prostatectomie, une détérioration du stade a été observée dans 53,8% des cas, pour un avantage net de 77,2% en faveur du traitement combiné.

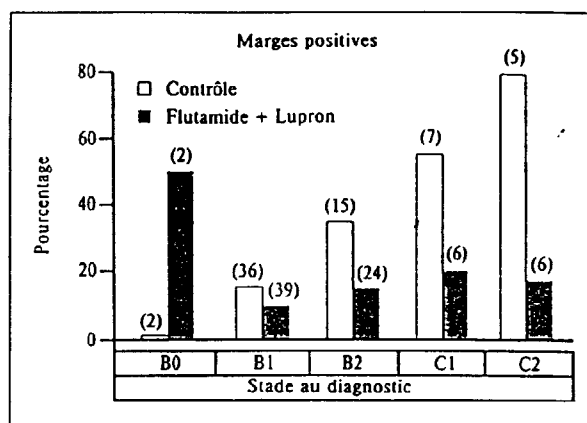


Fig. 3. Effet de trois mois de traitement combiné néoadjuvant avec flutamide et un agoniste de la LH-RH sur les marges positives pour le cancer, lors de prostatectomie radicale en fonction du stade clinique du cancer de la prostate tel qu'estimé au moment du diagnostic. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de patients dans chaque groupe (1).

On savait que le traitement combiné entraînait une diminution du volume de la prostate et du cancer. Cependant, cette première étude prospective randomisée démontre que le traitement combiné permet également une amélioration du stade de la maladie (downstaging). Une des principales raisons qui ont jusqu'à maintenant empêché l'utilisation plus généralisée de la prostatectomie radicale était l'observation qu'en fait dans environ 50% des cas, même si le cancer avait été jugé comme étant localisé au moment du diagnostic, ce cancer avait déjà dépassé les limites de la glande prostatique. Les données présentes permettent de démontrer que le traitement combiné améliore de façon très marquée cet aspect du traitement du cancer de la prostate : en effet, au lieu d'avoir un stade plus avancé que prévu au moment de la chirurgie, le stade du cancer est ainsi amélioré par rapport à l'évaluation clinique de départ.

Dans certains cas, il n'a pas été possible de mettre en évidence la présence de cancer dans la prostate après trois mois de traitement combiné (1). Il est permis de croire que la présence de cancer limité à la prostate (organ-confined) au moment de la chirurgie laisse présager l'espoir, comme cela a été démontré antérieurement, que ces patients devraient avoir une espé-

rance de vie semblable aux patients du même âge ne souffrant pas de cancer de la prostate.

Le succès de la présente approche repose en grande partie sur une stratégie efficace de détection du cancer de la prostate au stade précoce. Cette stratégie a été récemment mise au point grâce à l'utilisation de la mesure du PSA (prostatic specific antigen) dans la circulation chez l'homme. Ceci permet, lorsque le PSA sérique est supérieur à 3 µg/l, d'identifier les patients faisant partie d'un groupe à risque élevé, et chez qui l'on doit effectuer des examens plus poussés, notamment l'échographie transrectale de la prostate (17, 18). Le toucher rectal permet d'augmenter la sensibilité du test PSA et de mieux identifier le groupe à risque. Grâce à cette approche, on peut dépister le cancer de la prostate pour un coût relativement bas, estimé à \$2 665 par cas de cancer de la prostate. Ce coût est bien inférieur aux montants de \$10 000 et de \$30 000, estimés respectivement, pour le dépistage d'un cas de cancer du col de l'utérus ou du sein (18).

Bien que l'impact sur la survie des patients doive attendre le suivi à long terme de ces patients et de ceux actuellement à l'étude par d'autres groupes, les résultats obtenus sont convaincants et ouvrent l'espoir d'un avancement important dans le traitement du cancer de la prostate. Ainsi l'utilisation du diagnostic précoce associé au traitement précoce décrit ci-dessus pourrait avoir un impact majeur dans le traitement du cancer de la prostate avec une diminution marquée de la mortalité, de façon analogue à la diminution importante du taux de décès relié au cancer du col de l'utérus grâce au test de PAP et du traitement précoce de cette maladie. ■

R É F É R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1. Labrie F., Dupont A., Cusan L., Gomez J., Diamond P., Koutsilieris M., Suburu R., Fradet Y., Lemay M., Têtu B., Emond J., Candas B. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: the first controlled and randomized trial. *Clin. Invest. Med.* 1993; 16: 511-21.
2. Labrie F., Bélanger A., Dupont A., Luu-The V., Simard J., Labrie C. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin. Invest. Med.* 1993; 16: 487-504.
3. Labrie F. Intracrinology: its impact on prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* 1993; 3: 381-7.
4. Huggins C., Hodges C.V. Studies of prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293-307.
5. Glashan R.W., Robinson M.R.G. Cardiovascular complications in the treatment of prostatic carcinoma. *Br. J. Urol.* 1981; 53: 624-50.
6. Labrie F., Auclair C., Cusan L., Kelly P.A., Pelletier G., Ferland L. Inhibitory effects of LH-RH and its agonists on testicular gonadotropin receptors and spermatogenesis in the rat. *Int. J. Androl.* 1978; suppl. 2: 303-18.
7. Labrie F., Bélanger A., Cusan L., Séguin C., Pelletier G., Kelly P.A., Reeves J.J., Lefebvre F.A., Lemay A., Raynaud J.P. Antifertility effects of LH-RH agonists in the male. *J. Androl.* 1980; 1: 209-28.
8. Labrie F. *Intracrinology. Mol. Cell. Endocrinol.* 1991; 78: C113-C188.

9. Labrie F., Dupont A., Bélanger A., Cusan L., Lacourcière Y., Manfette G., Laberge J.G., Emond J., Fazekas A.T.A., Raynaud J.P., Husson J.M. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LH-RH agonist and an antiandrogen. *J. Clin. Invest. Med.* 1982; 5: 267-75.
10. Labrie F., Dupont A., Bélanger A. Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In: *Important advances in oncology* (V.T. de Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, Eds.) J.B. Lippincott, Philadelphia 1985; 193-217.
11. Labrie F., Bélanger A., Dupont A., Pelletier G., Luu-The V., Simard J., Cusan L., Labrie C., Lachance Y., Poulin R., Dupont E., Zhao H.F., Martel C. Synthèse périphérique des androgènes chez l'homme. Génétique moléculaire du système et sa prise en compte dans le traitement du cancer de la prostate. *Méd. Sci.* 1990; 6: 261-7.
12. Labrie F., Simard J., Luu-The V., Pelletier G., Belghmi K., Bélanger A. Structure, regulation and role of β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17β -hydroxysteroid dehydrogenase and aromatase enzymes in formation of sex steroids in classical and peripheral intracrine tissues. In: *Hormone-nuclear receptor interactions in health and disease* (M.C. Sheppard and P.M. Stewart, Eds) London, Baillière's Tindall Ltd 1994; in press.
13. Crawford D., Eisenberger M.A., McLeod D.G., Spaulding J.T., Benson R., Dorr F.A., Blumenstein B.A., Davis M.A., Goodman P.I. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1989; 313: 419-24.
14. Denis L., Carneiro de Moura J.L., Bonn A., Sylvester R., Wheeler R., Newling D., de Pauno M. Goserlin acetate and flutamide vs bilateral orchidectomy: a phase III EORTC trial (30853). *Urology* 1993; 142: 119-29.
15. Janknegt R.A., Abbou C.C., Bartoletti R., Bernstein-Hahn L., Bracken B., Brisset J.M., Calais de Silva F., Chisholm G., Crawford E.D., Debruyne F.M.J., Dijkman G.C., Frick J., Goedhals L., Knonagel H., Verzer P. Orchidectomy and Anandron (Nilutamide) or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J. Urol.* 1993; 149: 77-83.
16. Belano G., Elhilali M. et coll. Total androgen blockade versus castration in metastatic cancer of the prostate. In: *Mutta M. and Sciro M. Eds. Hormonal therapy of prostatic diseases: basic and clinical aspects.* Bussum Medicom 1988; 302-11.
17. Labrie F., Dupont A., Suburu R., Cusan L., Tremblay M., Gomez J.L., Emond J. Serum prostatic specific antigen (PSA) as prescreening test for prostate cancer. *J. Urol.* 1992; 147: 846-52.
18. Labrie F., Dupont A., Suburu R., Cusan L., Gomez J.L., Koutsilieris M., Diamond P., Emond J., Lemay M., Candas B. Optimized strategy for detection of early stage, curable prostate cancer: role of prescreening with prostatic-specific antigen. *Clin. Invest. Med.* 1993; 16: 426-41.

Conclusion

• F. Labrie*

Une étape essentielle dans l'action des androgènes (testostérone et dihydrotestostérone (DHT)) est leur liaison à un récepteur spécifique : le récepteur des androgènes. Une approche logique au traitement des maladies androgéno-sensibles est donc l'administration d'un antiandrogène, c'est-à-dire d'une molécule qui se lie au récepteur des androgènes sans l'activer. La liaison de cette molécule au récepteur des androgènes empêche donc la testostérone et la DHT de se lier au récepteur et ainsi d'exercer leurs actions biologiques. Deux catégories d'antiandrogènes sont disponibles. D'une part les antiandrogènes non stéroïdiens purs de classe du flutamide et de ses analogues nilutamide et ICI 176334, qui bloquent le récepteur des androgènes sans exercer d'action androgénique ou toute autre action hormonale ou antihormonale. D'autre part, les dérivés stéroïdiens comme l'acétate de cyprotérone et la spironolactone qui, en plus de leur action antiandrogénique moins puissante que celle des antiandrogènes purs, possèdent, du fait de leur liaison à plusieurs récepteurs stéroïdiens, un certain niveau d'activité androgénique (glucocorticoïde, progestative, minéralocorticoïde et/ou anti-minéralocorticoïde). Grâce à de nouveaux tests plus sélectifs, et précis, des produits comme l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de mégestrol et l'acétate de chlormadinone n'apparaissent plus comme de vrais antiandrogènes, car ils possèdent une activité androgénique partielle très importante. Seuls les antiandrogènes non stéroïdiens ont une activité limitée au blocage du récepteur des antiandrogènes et sont appelés antiandrogènes purs. Logiquement, ce type d'antiandrogènes est le plus indiqué, et devrait avoir une efficacité thérapeutique maximale en éliminant les effets secondaires reliés à l'interaction de molécules moins spécifiques avec les autres récepteurs stéroïdiens.

Plusieurs essais *in vitro* qui utilisent le récepteur humain des androgènes sont disponibles pour mesurer l'activité antiandrogénique, mais les essais *in vivo* demeurent essentiels pour mettre en évidence le rôle souvent important et parfois prédominant du métabolisme des produits. Des modèles expérimentaux sont actuellement disponibles pour permettre d'évaluer l'effet de nouvelles molécules pour le traitement des principales pathologies humaines androgéno-sensibles, telles que le cancer de la prostate, l'hirsutisme, l'hyperséborrhée, l'acné et l'alopécie androgénique.

La peau est un bon exemple de tissu intracrine qui possède tous les systèmes enzymatiques nécessaires à la transformation des précurseurs surrénaliens inactifs, surtout la déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (DHEA-S) et même la testostérone en son androgène plus actif, la dihydrotestostérone (DHT). L'hirsutisme, l'acné, l'alopécie androgénique et l'hyperséborrhée peuvent donc résulter soit d'un excès de formation gonadique,

surrénalienne ou locale des androgènes ou même d'une hypersensibilité locale de la réponse aux androgènes. L'utilisation d'un traitement antiandrogène est efficace par voie systémique chez la femme en association avec un contraceptif, bien qu'un antiandrogène limité à une action topique puisse être intéressant chez la femme et essentiel chez l'homme. Un tel composé n'est malheureusement pas encore possible.

Bien que les antiandrogènes aient été utilisés pendant plusieurs années de façon sporadique pour le traitement du cancer de la prostate, les bases endocriniennes qui supportent l'utilisation efficace de ce traitement n'ont été disponibles que depuis peu. Ainsi, les travaux des dernières années ont permis de démontrer qu'une partie importante, soit près de 50%, des androgènes chez l'homme adulte est synthétisée localement dans les tissus périphériques par les enzymes de la stéroïdogénèse exprimées dans plusieurs tissus, incluant la prostate.

Alors que le traitement endocrinien classique du cancer de la prostate a été limité jusqu'à tout récemment au blocage des testicules par castration chirurgicale ou par administration de hautes doses d'estrogènes, ce n'est qu'en 1982 que la première étude combinant un antiandrogène pur avec la castration a débuté. Notre étude, confirmée par plusieurs autres, a permis de démontrer que le traitement combinant un antiandrogène pur de la classe du flutamide en association avec la castration chimique ou chirurgicale est le premier et le seul traitement à augmenter la survie dans le cancer de la prostate. La dernière étude clinique, celle de l'EORTC, a montré un bénéfice de 15,1 mois de survie soit 52% en faveur du groupe de patients qui ont reçu le Zoladex (agoniste de la LH-RH) en association avec le flutamide par rapport au groupe traité par castration chirurgicale plus placebo. Un problème majeur dans le traitement du cancer de la prostate est que ce cancer est découvert, dans environ 70% des cas, alors qu'il présente déjà une extension extra-prostatique. A ce stade très avancé, le traitement hormonal combiné, bien que prolongeant la vie, ne peut malheureusement offrir de guérison. A la suite d'un programme de dépistage utilisant l'antigène prostatique spécifique (APS) combiné au toucher rectal et à l'échographie transrectale, des patients porteurs de cancer cliniquement localisé ont été randomisés entre la prostatectomie radicale ou le traitement combinant un agoniste de la LH-RH avec l'antiandrogène, flutamide, administré pendant trois mois de façon néoadjuvante avant la même chirurgie. Nos données ont démontré une diminution des marges positives pour le cancer de 38,5% dans le groupe contrôle à seulement 13% dans le groupe d'hommes qui ont reçu le traitement combiné pendant trois mois avant chirurgie. Bien que l'impact de cette nouvelle approche thérapeutique sur la survie nécessite un suivi à long terme des patients, ces données sont fort encourageantes et pourraient très bien conduire à une amélioration importante de la survie dans le cancer de la prostate, qui est actuellement la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme. ■

* Clinique des traitements hormonaux et Laboratoire d'endocrinologie moléculaire, Centre de recherche du CHUL, Centre hospitalier de l'Université Laval, Université Laval, 2705, bd Laurier, Québec, G1V 4G2.