



Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate



## **L'hormonothérapie**

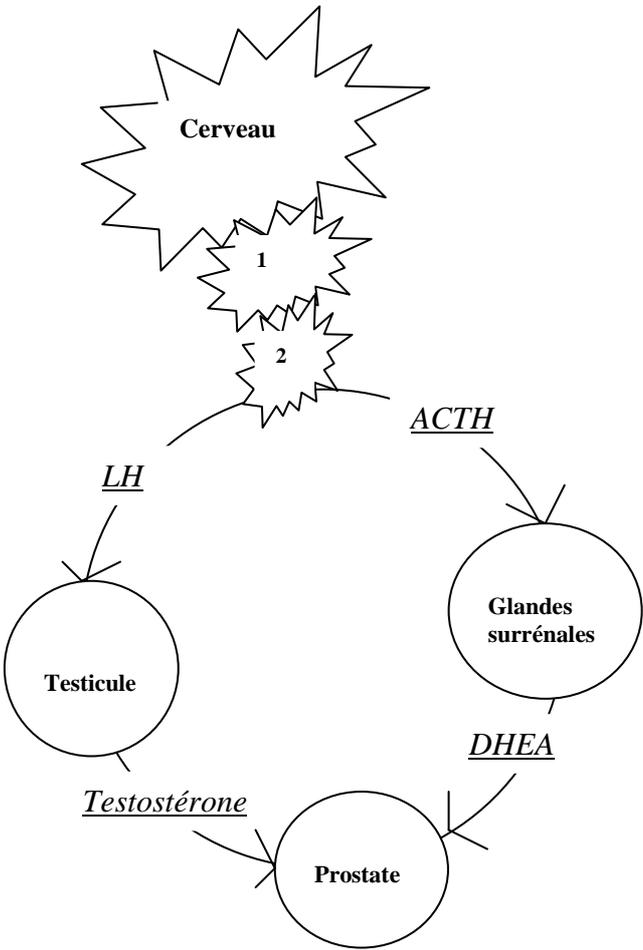
⌘ sujet présenté par le Professeur Olivier CUSSENOT lors de l'Assemblée Générale du 19 juin 2004

# I) Représentation schématique

Afin de comprendre les mécanismes liés à l'hormonothérapie, 3 schémas permettent de présenter cette action à 3 échelles différentes.

## 1) Le corps

Relations hormonales à travers l'ensemble du corps, contribuant à régler la croissance des cellules prostatiques, normales ou cancéreuses. Les cellules cancéreuses ne se distinguent des cellules normales que par leur réponse exubérante aux stimulations de croissance.

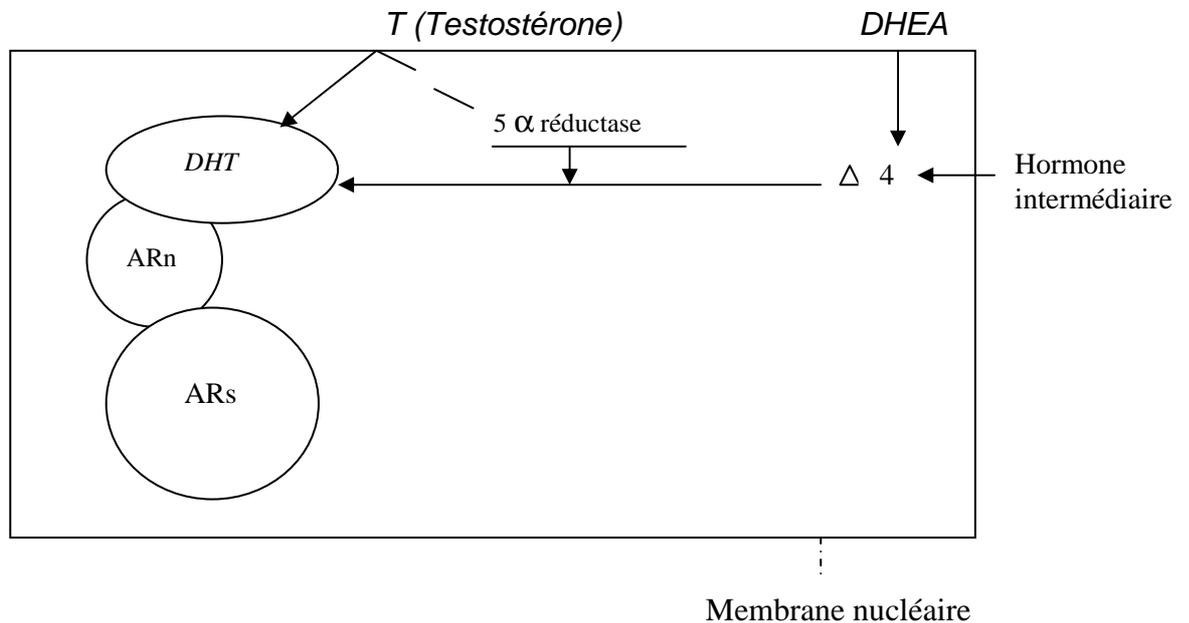


Légende :

- 1 = Hypothalamus (LHRH)
- 2 = Hypophyse (LH)

## 2) La cellule prostatique

Cheminement et transformation des androgènes (testostérone et DHEA) dans la cellule prostatique.

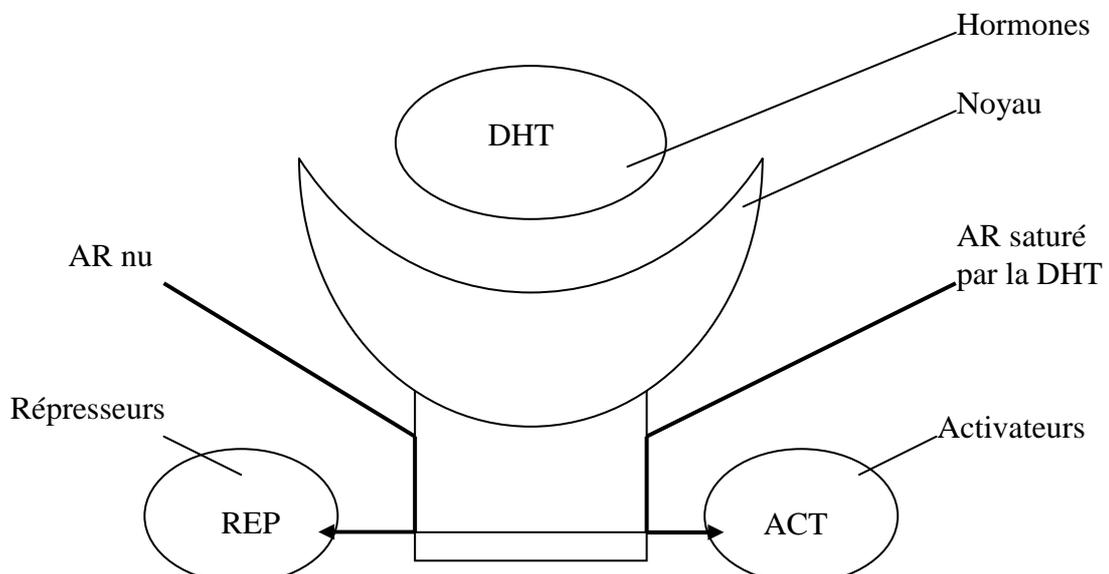


Légende :

- DHT : Dihydrotestostérone)
- ARn : Androgen Receptor nu
- ARs : Androgen Receptor saturé

## 3) Noyau de la cellule

Hypothèses concernant le mécanisme de fonctionnement des récepteurs d'androgènes (AR) et leur influence dans l'activation ou la répression des régulateurs de croissance. Dans ce schéma, la cellule cancéreuse se distingue de la normale soit par une synthèse plus élevée des activateurs, soit par une réponse plus intense à une même fourniture d'activateurs.



## II) Les traitements

### 1) La castration chirurgicale : pulpectomie ou orchidectomie bilatérale

- supprime la source principale de Testostérone (CF. Schéma 1)
- Traitement de référence des stades avancés depuis 1941. (Huggins et Hodges - Prix Nobel)

### 2) Les agonistes de la LH-RH

- La LH-RH est un peptide d'acides aminés sécrété par l'hypothalamus et responsable de la sécrétion par l'hypophyse de la LH. Cette dernière hormone contrôle la fabrication de testostérone par le testicule.
- 2 effets :
  - stimulation hypophysaire et donc des hormones stéroïdiennes sexuelles. D'où une possible flambée de la maladie (effet flare-up) pendant 3 semaines.
  - inhibition de la sécrétion hypophysaire et donc des hormones sexuelles qui chutent à des taux de castration.
- Remarque : cet effet ne bloque pas la sécrétion par les glandes surrénales de 5% des hormones mâles circulantes (DHEA).
- Molécules disponibles : selon le type d'acide aminé utilisé, on peut obtenir de multiples peptides synthétiques existant à des posologies variables, le plus souvent sous des formes retard :
  - L euproréline : Lupron
  - Busereline : Viadur
  - Gosereline : Zoladex

Les voies d'administrations sont sous-cutanées ou intra-musculaires selon la molécule.

- Utilisation
  - En première ligne :
    - ▲ seul (ADT1 = Androgen Deprivation Therapy), mais en général précédé par un traitement (anti-androgène, DES...) visant à limiter le flare-up (Ex. : le Zoladex)
    - ▲ ou associé à un anti-androgène au long cours (ADT2) (Ex. : Zoladex + Casodex)
    - ▲ ou associé à un inhibiteur de la 5  $\alpha$  réductase (ADT3) (Ex. : Zoladex + Casodex + Proscar)
  - En dernière ligne, pour compléter la déprivation androgénique si elle a été débutée par un traitement anti-androgénique seul. (cf. infra.)

### **3) Les anti-androgènes**

Le paragraphe précédent a expliqué la chute de 95% des hormones mâles par l'action des agonistes de la LH-RH. Il reste la seconde voie des glandes surrénales.

Effets : ces anti-androgènes peuvent inhiber la synthèse des androgènes surrénales mais ils agissent surtout en inhibant les récepteurs androgéniques des tissus cibles. Ils empêchent l'action des hormones mâles sur les cellules tumorales. Utilisés seuls, ils entraînent une élévation de la LH-RH, de la LH et de la testostérone.

- Molécules disponibles :

- flutamide : Eulexin
- Nilutamide : Anandron
- Bicalutamide : 50 à 150 mg. Casodex
- Acétate de cyproterone : Androcur (diminue en plus LH)

- Utilisation

- en première ligne, seul ou en association avec les agonistes de la LH-RH.
- en deuxième ligne, pour compléter le blocage androgénique s'il existe une réévolution : il s'agit du BAC (Blocage Androgénique Complet).

### **4) Les estrogènes**

Traitement de référence jusqu'à la découverte des agonistes de la LH-RH et des anti-androgènes. De moins en moins utilisés en raison de leurs effets secondaires (Cf. infra).

Effets : les estrogènes agissent directement par saturation des récepteurs hypothalamiques, rendant inopérant le retour négatif de la testostérone. Cela entraîne une suppression de LH-RH et de LH.

- Molécules disponibles : - Diethylstilbrestrol : DES  
- Fosfestrol  
- PC SPES : Prostasol

- Utilisation :

- en première ligne : généralement en monothérapie
- en intraveineuse pour le ST52, en traitement d'attaque ou à doses importantes dans les stades D3 (phase terminale)

### **5) Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ réductase (Cf. figure 2)**

La 5  $\alpha$  réductase transforme à l'intérieur de la cellule prostatique la testostérone en dihydrotestostérone qui stimule 5 fois plus que la testostérone la croissance des cellules tumorales.

- Molécules disponibles : - Finastéride : Chibro-proscar  
- Dutastéride : Avodart

## 6) Les inhibiteurs de l'enzyme P450

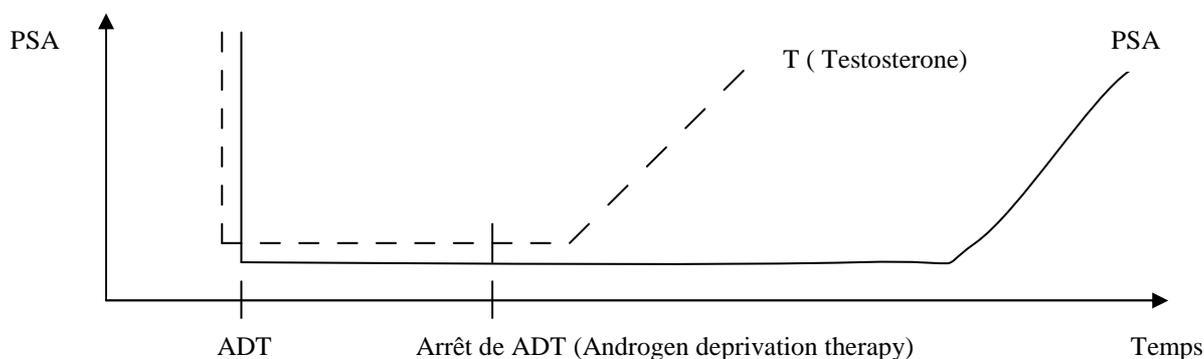
- ↪ Diminuent la testostérone
- ↪ Diminuent les androgènes surrénaliens

- Molécules disponibles :
  - Nizoral : HDK
  - Ketoconazole

## 7) L'hormonothérapie intermittente

Elle améliore la tolérance des traitements hormonaux en espaçant les effets secondaires. D'autre part et surtout, elle semble améliorer l'efficacité de l'hormonothérapie en retardant l'échappement hormonal. Le principe repose sur le fait que la suppression androgénique entraîne la mort par apoptose des cellules différenciées et l'obligation pour les cellules clonogènes peu différenciées d'avoir des androgènes pour pouvoir se différencier.

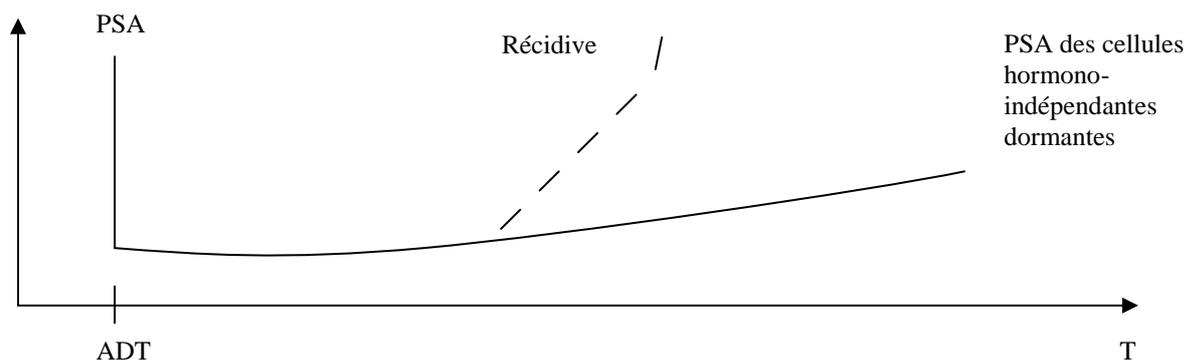
Le tableau ci-contre schématise l'évolution dans le temps de l'ADT. Au moment de la déprivation androgénique, la testostérone et le PSA chutent. Après une durée d'ADT limitée dans le temps (< 2 ans), la testostérone peut-être récupérée : elle est suivie par une réascension du PSA au bout d'une durée qui définit le succès de la stratégie (3 mois à 5 ans)...et ainsi de suite jusqu'à l'échappement.



## 8) L'échappement hormonal

Il est inéluctable car il est provoqué par une sélection de clones hormono-sensibles ainsi que par une mutation des récepteurs aux androgènes.

Le tableau ci-contre schématise dans le temps l'apparition de l'échappement hormonal. Même en cas de blocage androgénique complet, il reste quelques cellules tumorales qui ne sont pas androgène-dépendantes. Elles peuvent rester dormantes mais elles peuvent aussi se réveiller brutalement et marquer la récurrence à cause de mutations qui vont induire une division rapide des cellules hormono-indépendantes.



Remarque : l'ASCO de juin 2004 à New Orleans permet d'espérer une nouvelle stratégie en raison des résultats obtenus par la chimiothérapie. Une approche comparable aux traitements réalisés dans le cancer du sein ouvre la voie à la possibilité de combattre cette récurrence de cellules hormono-indépendantes par le Taxotère à tous les stades de la maladie et notamment au moment de la récurrence.

### III) Les effets secondaires de l'hormonothérapie

Tous les traitements dont le but thérapeutique est de faire chuter le taux des androgènes circulants ou d'en empêcher l'action sur les cellules cibles vont provoquer, à des degrés variables, des troubles liés à leur effet thérapeutique :

- Trouble de l'érection et diminution de la libido
- Atrophie testiculaire et arrêt de la spermatogenèse
- Sensibilité mammaire, gynécomastie et bouffées de chaleur.

Tous les malades ne développent pas tous des effets secondaires. Il est actuellement impossible avant tout traitement de prévoir chez qui ces effets indésirables apparaîtront.

#### 1) Les troubles sexuels

Les troubles sexuels, l'impuissance et la baisse de la libido sont directement liés à la chute de la testostéronémie. Ces manifestations sont donc très fréquentes après orchidectomie, traitement par agonistes de la LH-RH, estrogènes ou acétate de cyprotérone. En revanche, dans certaines séries utilisant des antiandrogènes non stéroïdiens en monothérapie, il a été constaté un possible maintien de l'activité sexuelle chez certains patients, du fait d'une chute incomplète du taux de testostérone sanguine.

Il n'y a pas de solution thérapeutique, puisque l'efficacité du traitement du cancer de la prostate passe par cet effondrement de la testostéronémie.

La baisse de la libido rend cependant cet effet secondaire plus tolérable chez la majorité des patients.

Les seuls traitements qui pourraient être proposés seraient l'utilisation de l'érecteur à dépression, les injections intra-caverneuses ou les prothèses.

## **2) Les bouffées de chaleur**

Les bouffées de chaleur, identiques à celles qui sont bien connues chez la femme au moment de la ménopause, surviennent avec une fréquence variable chez les hommes traités pour un cancer de la prostate métastatique. Elles correspondent à une bouffée vasomotrice périphérique d'apparition brutale durant quelques minutes, survenant spontanément ou favorisée par certains facteurs (changements de position, boissons chaudes, alcool, repas épicés, stress...)

Ces bouffées peuvent survenir avec des fréquences variables, d'une fréquence pluriquotidienne à des formes beaucoup plus espacées.

Sur le plan physiopathologique, la chute de testostérone entraîne une chute des endorphines au niveau de l'hypothalamus, lesquelles s'opposent habituellement à la sécrétion de catécholamines qui agissent sur la thermorégulation. L'augmentation de ces catécholamines agit sur les centres thermorégulateurs et provoque les bouffées de chaleur.

Le traitement nécessite un soutien psychologique : l'explication du phénomène qui se rapproche de celui des bouffées de la ménopause le rend compréhensible par tous. Son évolution spontanée vers une atténuation avec le temps rassure également le patient.

Un traitement préventif essaye d'éliminer les facteurs favorisants.

Plusieurs traitements médicamenteux ont été proposés :

- L'acétate de cyprotérone, qui peut être efficace même à des doses très faibles ;
- Les estrogènes à très faible dose, mais qui comportent toujours un risque cardiovasculaire et de gynécomastie ;
- L'acétate de médroxy-progestérone, à une dose inférieure à 100 mg/jour, donne de bons résultats mais avec des effets secondaires
- La clonidine, proposée dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause, s'est révélée également efficace dans les bouffées de l'homme, per os ou sous forme de patch dermique à résorption lente ;
- Le véralipride, qui a une efficacité variable.

## **3) La gynécomastie**

L'augmentation du volume mammaire se fait aux dépens des structures estrogénodépendantes, et est liée à un apport en estrogènes ou à une diminution relative des androgènes par rapport au taux circulant d'estrogènes.

Cette gynécomastie est quasi constante avec le traitement par estrogènes. Elle est fréquente avec les traitements par anti-androgènes non stéroïdiens, mais plus rare avec les traitements par agonistes de la LH-RH du fait d'un effondrement de la testostérone, qui n'est plus aromatisée en estrogènes au niveau mammaire. La gynécomastie est également rare dans le traitement utilisant un blocage androgénique maximum.

Le traitement en est difficile : aucun traitement hormonal n'est possible.

Une prévention pourrait être réalisée par irradiation à faible dose des glandes mammaires, comme cela était préconisé lors des traitements par estrogènes. Un traitement chirurgical reste le plus efficace si la gynécomastie est très gênante.

Localement peuvent être appliqués des anti-inflammatoires pour limiter les douleurs de tension mammaire.  
Enfin, quelques anti-estrogènes semblent donner des résultats : Tamoxifène, Aromides, Destinex.

#### **4) L'ostéopose**

Il s'agit d'un effet secondaire lié à l'effondrement des taux de testostérone, jusqu'ici relativement peu pris en charge, qui risque de voir son importance croître avec la prolongation de la survie des patients et l'instauration plus précoce d'une hormonothérapie chez les patients. Les traitements possibles utilisent les biphosphonates : Actonel, Aredia ou Zometa.

#### **5) Effets secondaires spécifiques aux molécules utilisées**

##### **→ Pour les agonistes de la LH-RH**

Le flare-up, poussée évolutive conséquence de l'augmentation de la testostéronémie uniquement pendant le début du traitement.

##### **→ Pour les anti-androgènes purs**

- Une hépatotoxicité parfois gravissime a été décrite jusqu'à six mois de traitement.
- Troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée.
- Problèmes psychiques.
- Prurit, céphalées, etc.

##### *Effets secondaires spécifiques au nilutamide :*

- Intolérance à la lumière : troubles de l'accommodation à l'obscurité et de la lésion des couleurs.
- Fibrose interstitielle pulmonaire, touchant moins de 2% des patients
- Effet antabuse qui peut toucher jusqu'à 20% des cas de traitement.

##### *Effets secondaires spécifiques au flutamide :*

- Photosensibilisation
- Diarrhée liée à une intolérance au lactose.
- Toutes ces manifestations sont réversibles à l'arrêt du traitement.

##### **→ Pour les estrogènes**

- Des troubles cardio-vasculaires (infarctus, thrombophlébite, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, HTA, OAP, infarctus mésentérique, rétention hydrique et sodée).
- Cancers hépatiques, cancers du sein, cancers du rein.
- Altération cutanée ou altération des phanères, troubles psychiques.
- Troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements).

## 6) Autres effets secondaires rapportés

- Fatigue, somnolence. Conseil : exercice physique
- Surpoids : dû à la résistance à l'insuline. Les exercices physiques sont conseillés pour activer le système hormonal dans le bon sens.
- Diminution des facultés cognitives. Rare.

### IV) Questions - Réponses

**Question :** Dans le cas d'une récurrence, est-il préférable de traiter rapidement ou doit-on attendre que les métastases soient avérées afin de conserver des cartouches ?

**Oliver CUSSENOT :** Le traitement précoce est plutôt plus efficace. L'hormonothérapie donne globalement de bons résultats. Les problèmes osseux peuvent aujourd'hui être contrôlés avec l'utilisation des biphosphonates, mais le résultat diffère d'un malade à l'autre.

Le dilemme est de traiter une récurrence asymptomatique par une ADT et de prendre ainsi le risque d'un échappement hormonal.

**Q :** Quelles sont les mutations biologiques induites par un traitement hormonal ?

**O.C. :** Il n'y a pas à proprement parler de mutation, mais une sélection de cellules résistantes au traitement (ces cellules résistantes semblent sensibles à la chimiothérapie par taxotère). Le meilleur suivi de cette évolution est l'analyse Cga et NSE. Les évolutions endocrines se font sur les cellules qui ont migré : elles sont donc les plus dangereuses. Il existe un médicament à sortir qui bloque les facteurs de croissance ainsi que la mutation avec peu d'effets secondaires.

**Q :** Quelle est la toxicité du Taxotère ?

**O.C. :** Les doses hebdomadaires plus faibles provoquent moins d'effets secondaires. Cependant le Taxotère a des effets secondaires, mais pas sur les organes vitaux : donc on n'en meurt pas. Il faut environ 1 à 2 mois pour s'en remettre.

**Q :** La mesure du PSA Immulite se justifie-t-elle pour le suivi d'un traitement hormonal ?

**O.C. :** Non, le cycle du PSA est de 3 semaines, il n'y a pas d'intérêt à le mesurer sur des périodes plus courtes. Les remontées de PSA ne peuvent pas être dues au tissu bénin car le PSA n'est produit que par des cellules prostatiques.