

Donner de la vie aux années ou rajouter des années à la vie ?

« Rôle des inhibiteurs de l'angiogenèse dans le traitement et la prise en charge des cancers avancés de la prostate. »

Résumé du Symposium ABBOTT tenu le 07.02.05 lors du XIV^e Forum d'Urologie de Davos

Introduction : Le cancer de la prostate reste encore une des premières causes de mortalité si l'on considère qu'un patient atteint dans le monde en meurt toutes les 10 minutes ! Bien que les thérapies et la prise en charge dans le traitement du cancer localisé soient relativement efficaces, le cancer avancé constitue encore un défi pour le corps médical et une source de souffrances et de douleurs pour les patients.

La maladie métastatique résulte du fait qu'une certaine population de cellules cancéreuses devient hormono-résistante. Cet échappement hormonal apparaît, en général, entre 15 à 18 mois après l'administration d'un traitement castrateur (chimique ou chirurgical). Du fait de la lente évolution de la maladie, les patients peuvent rester longtemps asymptomatiques. Puis, apparaissent les métastases surtout osseuses - ostéoblastiques la plupart du temps - sources de douleurs et d'altération de la qualité de vie.

Prolonger la vie mais surtout améliorer sa qualité : Tel est l'objectif principal.

La suspicion de récurrence ou de progression de la maladie est basée surtout sur le dosage du PSA et/ou l'apparition de symptômes. Le but actuellement mais, aussi le défi, est de retarder la progression de la maladie, ainsi que la survenue de métastases génératrices de l'altération de la qualité de vie du patient. Pour être efficace cette action devrait intervenir le plus tôt possible ; c'est-à-dire avant l'apparition de souches cellulaires résistantes à l'hormonothérapie. A l'heure actuelle, la plupart des traitements à dispositions (biphosphonates, taxotère, strontium 89) sont appliqués lors de l'apparition de symptômes ou de métastases visibles donc, trop tardivement...

Nouvel espoir : Grâce à l'atrasentan, un antagoniste sélectif oral des récepteurs de l'endothéline-A, tout récemment mis au point, un espoir est né. Rappelons que l'endothéline synthétisée par les cellules épithéliales inhibe l'apoptose (mort cellulaire programmée). En outre, elle agit comme facteur mitogène aussi bien pour les cellules normales que cancéreuses. Ses autres interventions se font au niveau de l'angiogénèse, du modelage ostéoblastique ainsi que de la régulation des effets nociceptifs (mécanisme de la douleur). On observe une augmentation de l'expression de l'endothéline-A dans le cancer de la prostate, surtout lors de cancers agressifs (score de Gleason élevé) ou lors de maladie métastatique.

La cible thérapeutique la plus récente dans le carcinome de la prostate est l'inhibition des effets de l'endothéline par les antagonistes de ses récepteurs, comme l'atrasentan. Le mode d'action de ce dernier permet ainsi la prévention du développement de métastases osseuses en inhibant la formation de facteurs de croissance promoteurs pour le cancer. En effet, il existe au niveau des métastases osseuses du cancer de la prostate – comme pour d'autres cancers d'ailleurs - des facteurs de croissance qui vont permettre la progression des cellules tumorales. Ces dernières agissent à leur tour comme facteur promoteur des cellules qui les ont stimulées. Il s'agit alors d'une véritable cascade entraînant un auto-entretien du cancer au niveau de l'os conduisant à sa destruction progressive (ostéopénie, puis ostéoporose, fracture et compression médullaire). Les inhibiteurs de l'angiogénèse dont l'atrasentan fait partie, permettraient de bloquer cette cascade.

Atrasentan : mécanisme, profil d'action et tolérance : Plusieurs études comparant l'atrasentan (10 mg administré per os) versus placebo montrent une très nette différence, statistiquement significative, en faveur de l'atrasentan, sur tous les paramètres étudiés :

- Retard de progression de la maladie cancéreuse
- Retard de développement des métastases osseuses
- Amélioration de la survie
- Amélioration de la qualité de vie (diminution surtout des douleurs osseuses)
- Ralentissement de l'augmentation du PSA et des phosphatases alcalines qui sont d'importants facteurs pronostiques

En outre, on a noté une diminution de la toxicité (près de 45%) par rapport aux autres substances chimiothérapeutiques. Pour que l'effet soit vraiment bénéfique, il faudrait que ce médicament puisse être appliqué le plus tôt possible (au moment du diagnostic ?). En effet, il paraît logique d'enrayer le processus avant même qu'il ait démarré l'échappement hormonal et que les cellules ne soient devenues incontrôlables.

Ainsi, l'atrasentan, antagoniste hautement sélectif et possédant une demie-vie de 25 heures, pourrait être utilisé dans les carcinomes de la prostate réfractaires à l'hormonothérapie en inhibant la prolifération tumorale et en permettant l'apoptose. Le blocage de l'endothéline présenterait en outre l'avantage de diminuer les douleurs osseuses.

La plupart des études ainsi que les méta-analyses comparant 10 mg d'atrasentan à l'application de placebo sont très encourageantes puisqu'elles montrent une amélioration notable de la qualité de vie des patients avec un effet bénéfique sur la réduction des douleurs et le bien être global permettant un regain du capital santé. Le ralentissement de l'augmentation du PSA et des autres marqueurs biologiques corréle bien le contrôle de l'apparition des métastases osseuses (diminution de 55%).

La tolérance du médicament est bonne. Les effets secondaires reportés sont mineurs et principalement de nature vasoactive :

- Rhinite	29.8%
- Œdème périphérique	27.5%
- Céphalées	12.0%
- Nausées	6.5%
- Asthénie	4.9%

L'arrivée de nouvelles armes thérapeutiques dans les cancers métastatiques doit nous faire repenser notre philosophie dans la prise en charge. En effet, cette dernière doit viser une approche multidisciplinaire: urologue, oncologue, radiothérapeute, radiologue, psychologue etc.... D'autre part, il ne faut plus

considérer que l'application d'un traitement hormonal seul (surtout lors d'un blocage androgénique complet et continu) va régler le problème. Au contraire, cela ne fera que « mettre de l'huile sur le feu » en sélectionnant des souches cellulaires tumorales hormono-résistantes de plus en plus tôt dans leur évolution.

Conclusion : La maladie métastatique dans le cancer de la prostate reste encore un défi pour le corps médical même à l'ère du PSA et des progrès diagnostiques, techniques et thérapeutiques à disposition. Les patients souffrent surtout de l'amputation de leur qualité de vie du fait de métastases osseuses sources de douleurs et de destruction. Les médicaments chimiothérapeutiques à disposition apportent une certaine amélioration dans la prise en charge de ces patients mais sont souvent appliqués tardivement et ont une toxicité non négligeable. Un nouvel agent très prometteur, l'atrasentan, inhibiteur très sélectif de l'angiogenèse par le biais de son action sur l'endothéline-A - agent promoteur de la croissance tumoral - permettrait d'apporter une solution. En effet, la plupart des études font état d'une réelle efficacité en terme de ralentissement de la progression de la maladie tumorale, de l'amélioration de la qualité de vie par diminution de l'intensité et de l'apparition des douleurs ainsi que sur les facteurs biologiques, marqueurs pronostiques de la maladie. Pour être encore plus efficace, ce nouveau traitement devrait pouvoir être administré le plus tôt possible. En outre, il s'agit d'un traitement bien toléré, phénomène non négligeable pour ces patients souffrant déjà des effets secondaires d'une polychimiothérapie. L'avenir nous dira si ce traitement pourrait éventuellement être combiné à d'autres agents comme les biphosphonates par exemple afin d'en potentialiser les effets. Enfin, L'amélioration de la qualité de vie, par le biais du ralentissement de la progression de la maladie ainsi que de l'apparition de métastases osseuses, permettrait d'effectuer des économies non négligeables en réduisant la prescription d'examen radiologiques systématiques (scintigraphie osseuse, minéralométrie...) ; thème au combien d'actualité...

