

Avenir des traitements médicaux

S. Culine
Oncologue médical,
CHU Henri Mondor, Créteil



PHASE METASTATIQUE



Deux principes fondamentaux

- Ne pas sous-estimer l'influence hormonale

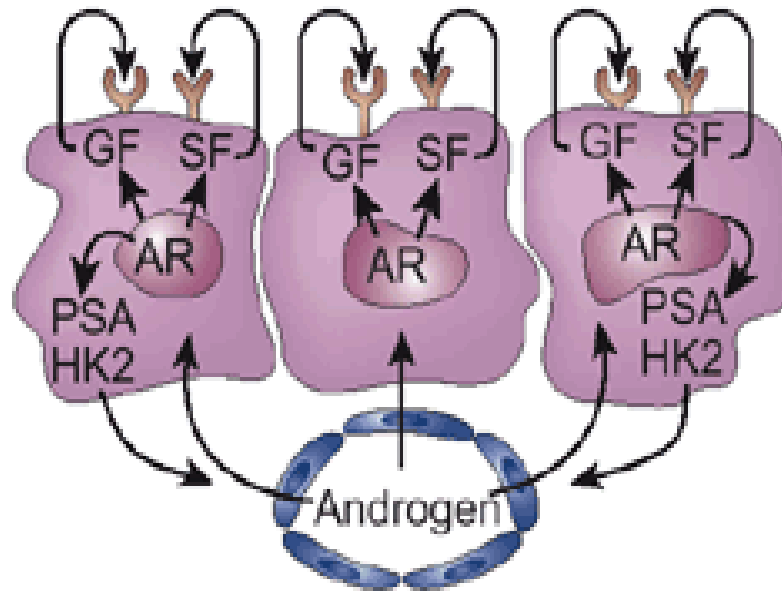
Rôle majeur du récepteur androgénique

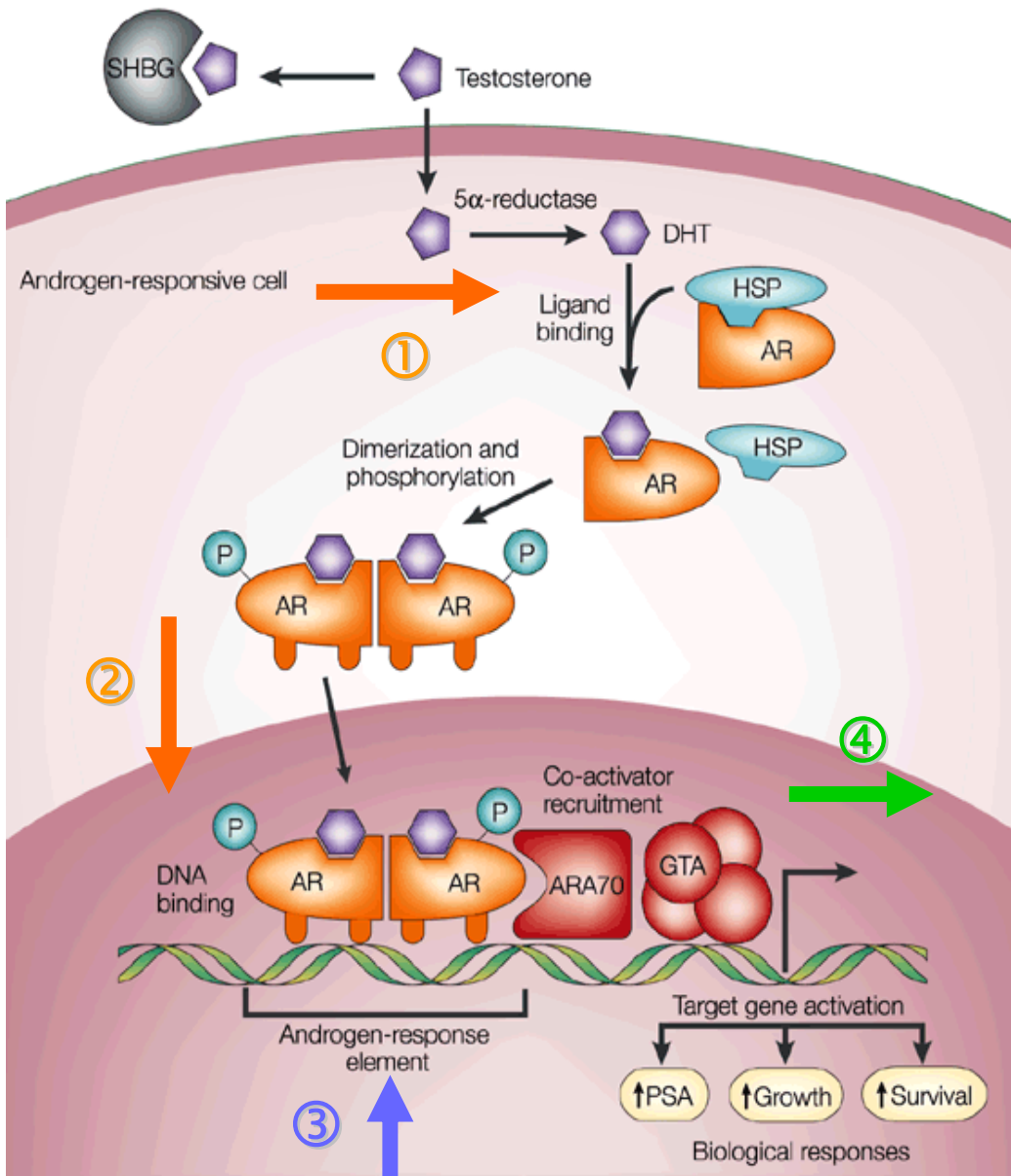
- Tenir compte du micro-environnement, notamment au niveau osseux

... à la pathologie

Du paracrine ... à l'autocrine

Hormone-sensitive cancer (autocrine)





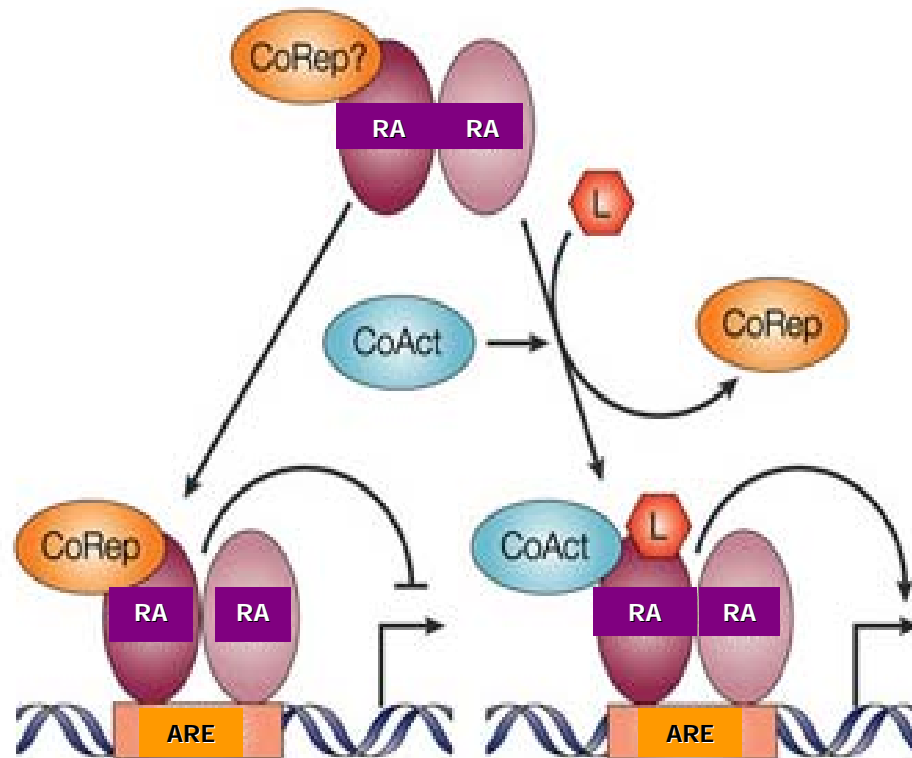
Contexte cellulaire

Les 4 étapes clés

Feldman, Nat Rev Cancer, 2001:34

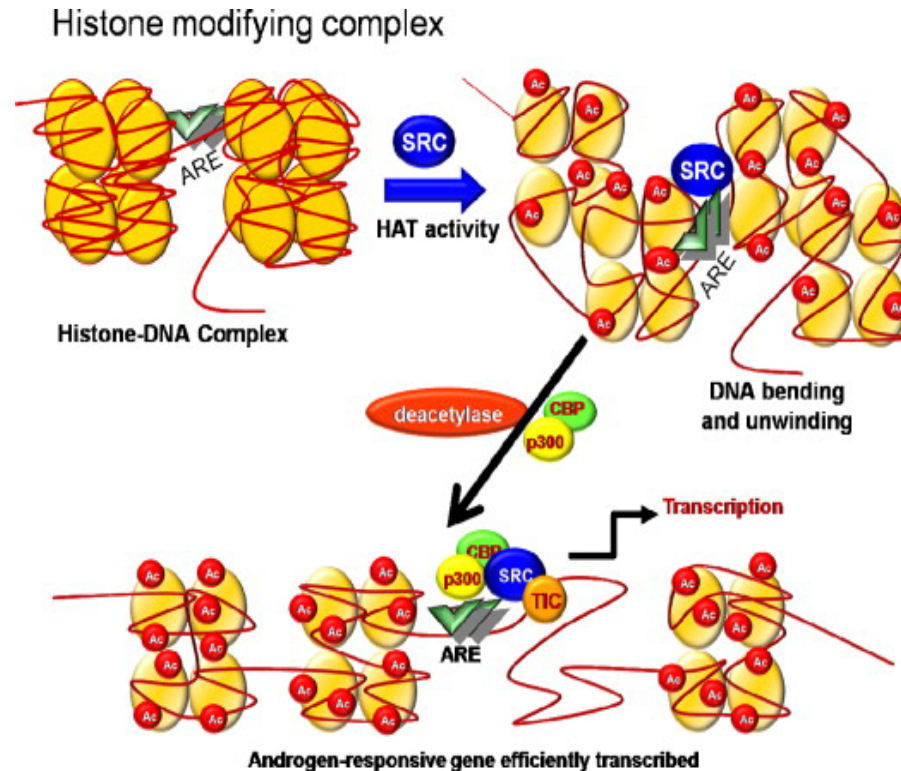
Transcription

Déplacement des co-répresseurs



Transcription

Co-activateurs (SRC)



Li, Maturitas, 2009: 142



Prostate tumorale

Des traitements limités ...

Agonistes LH-RH

Testostéronémie < 0,5 ng/ml

Mais la cible est la DHT !



Prostate tumorale

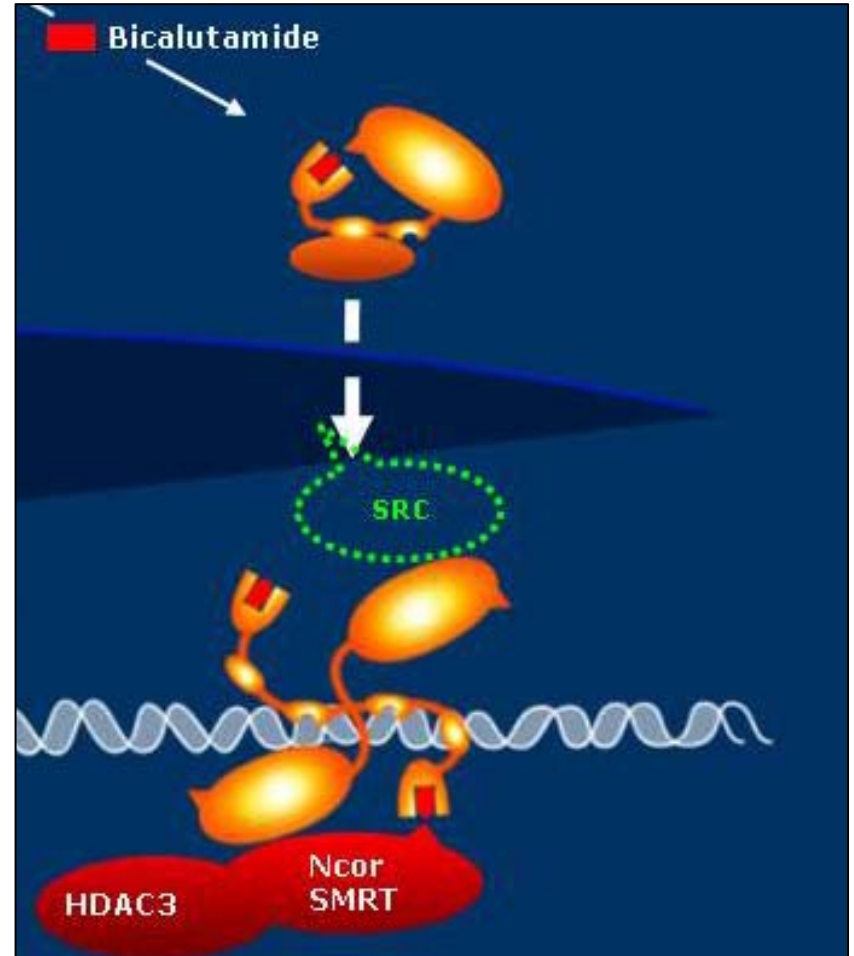
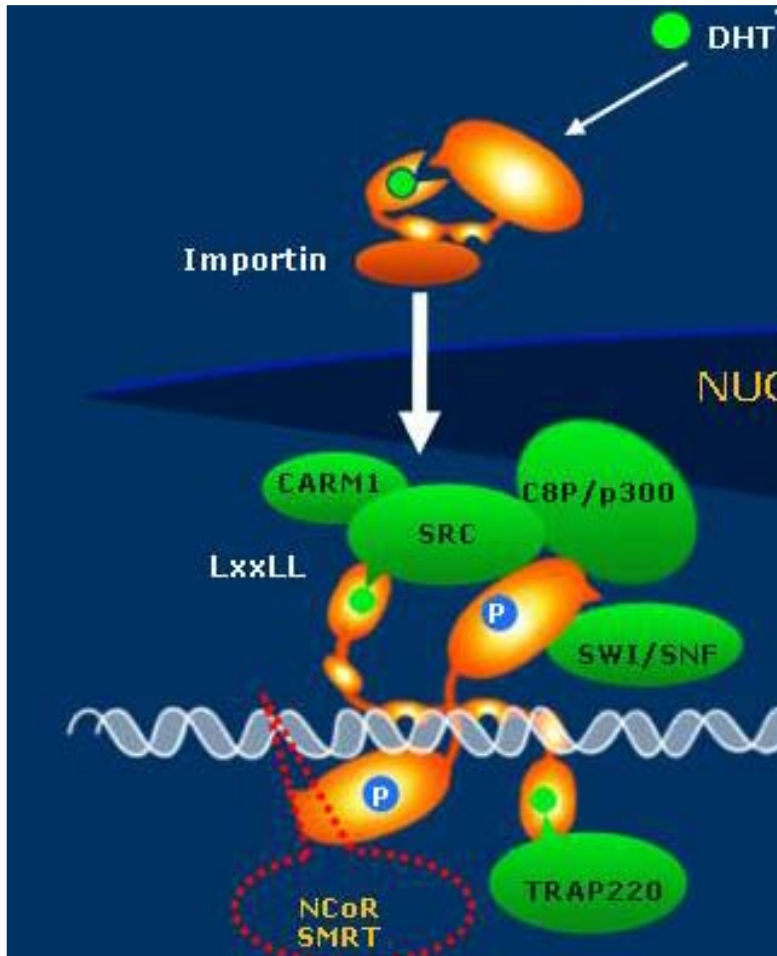
Des traitements limités ...

Anti-androgènes

La cible est le RA

**Le mécanisme d'action
n'est pas optimal**

Anti-androgènes





Prostate hormono-résistante

Récepteur androgénique

Des modifications

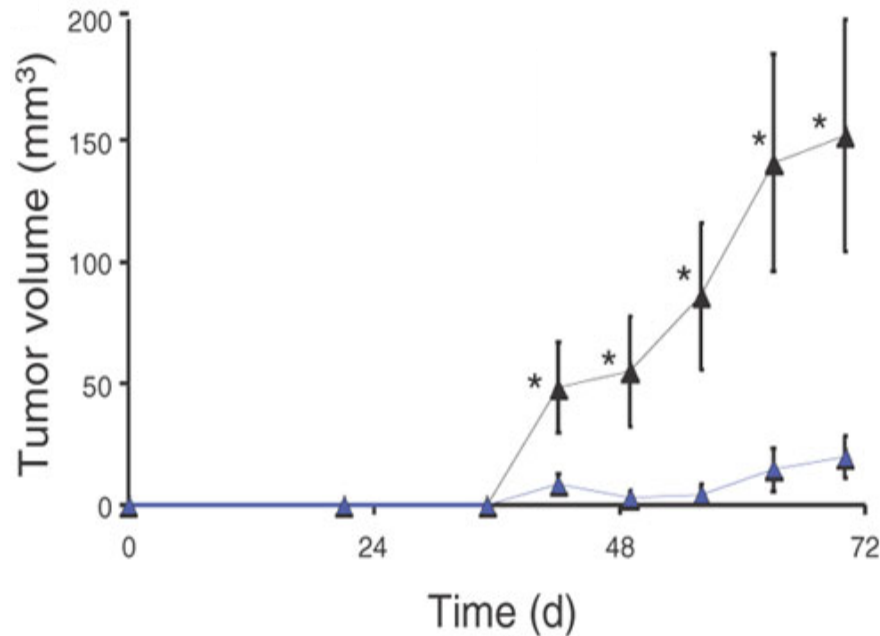
Quantitatives

Qualitatives

Augmentation d'expression

Une condition nécessaire

Souris castrées
LNCaP
hormono-
résistantes



RA
surexprimé

Pas de RA

Chen, Nat Med, 2004:33



Récepteur androgénique

Augmentation d'expression

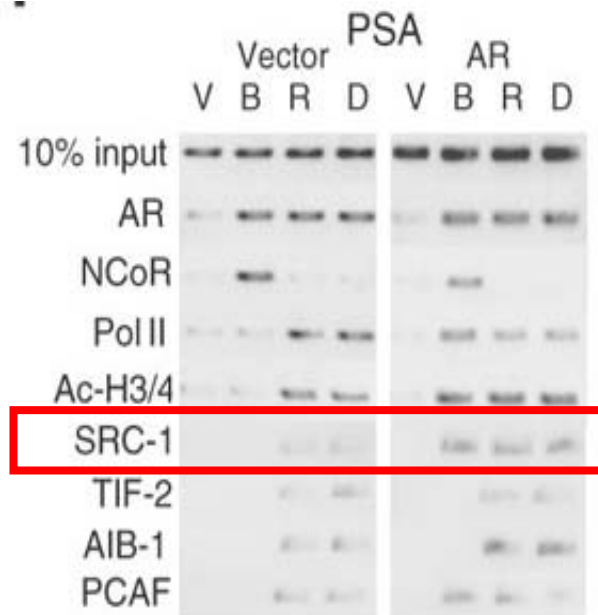
Ligand dépendante

ADN dépendante

Modifications dans la
machinerie transcriptionnelle

Machinerie transcriptionnelle

Recrutements de co-activateurs



Chen, Nat Med, 2004:33



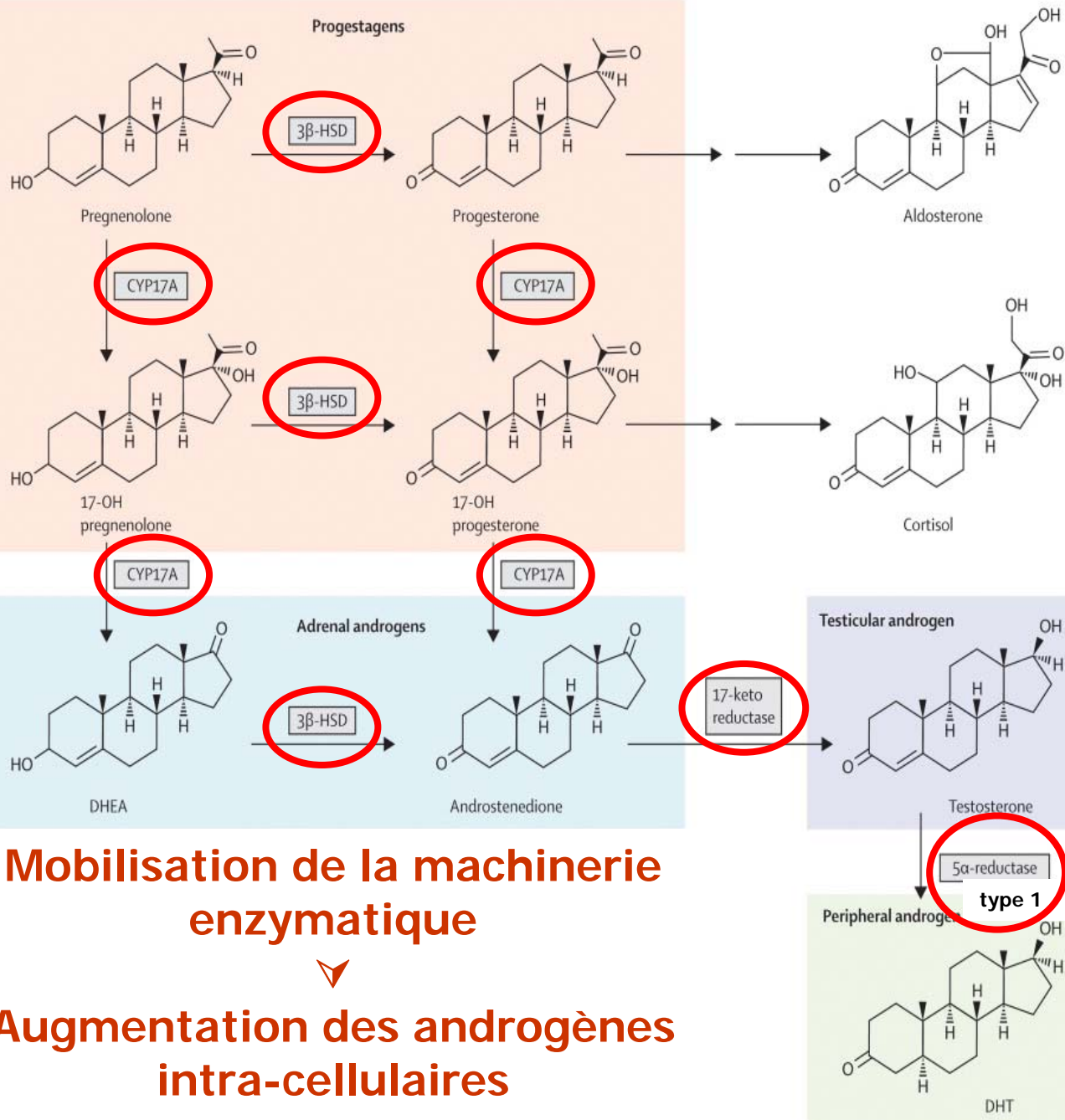
Récepteur androgénique

Une augmentation des ligands

Androgènes intra-cellulaires

**Mobilisation
de la machinerie enzymatique**

B



Mobilisation de la machinerie enzymatique



Augmentation des androgènes intra-cellulaires

Stanbrough, Cancer Res, 2006:2815
Montgomery, Cancer Res, 2008:4447



Conséquences

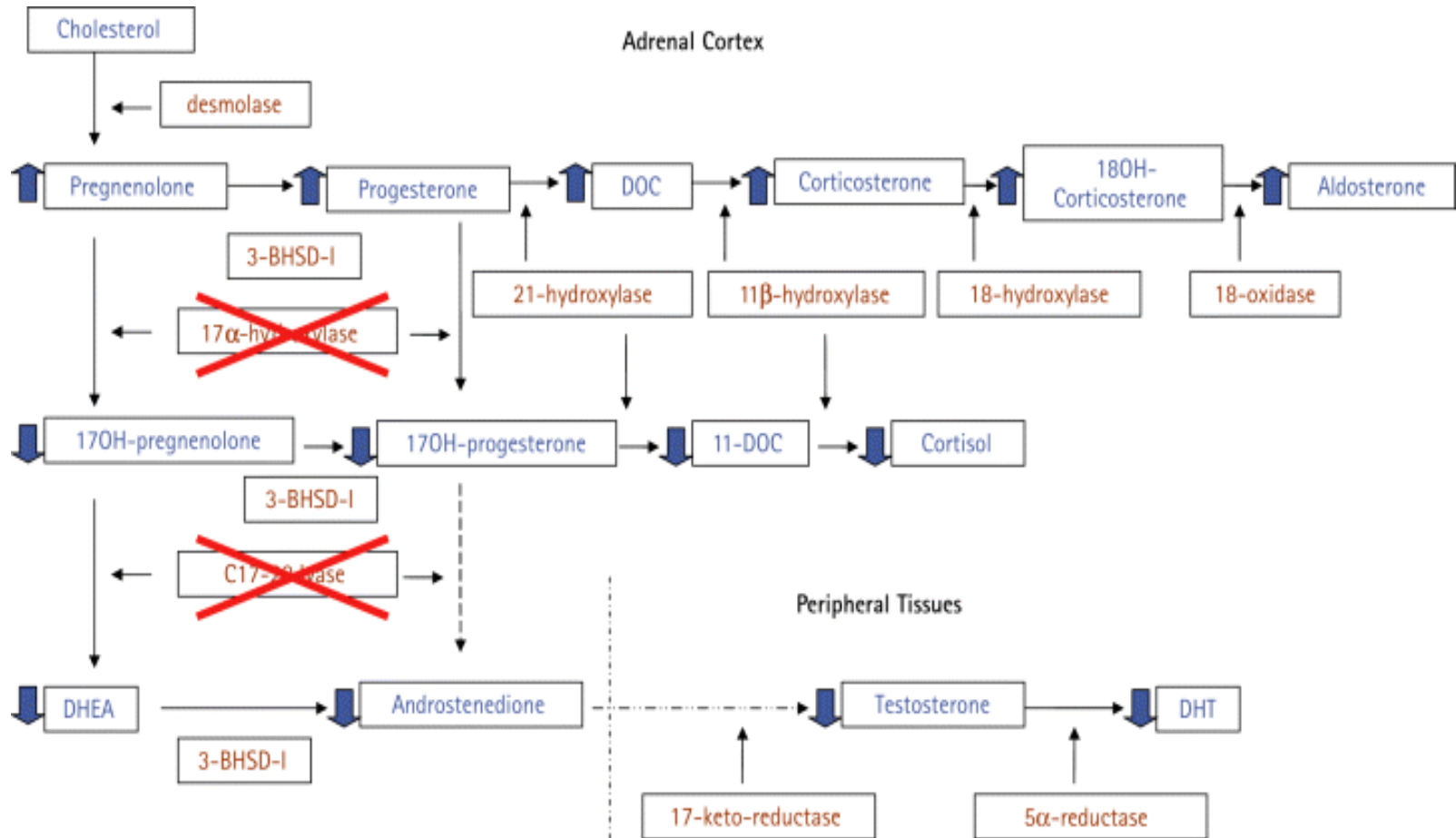
Résistance à la castration

De nouvelles armes

Abiratérone

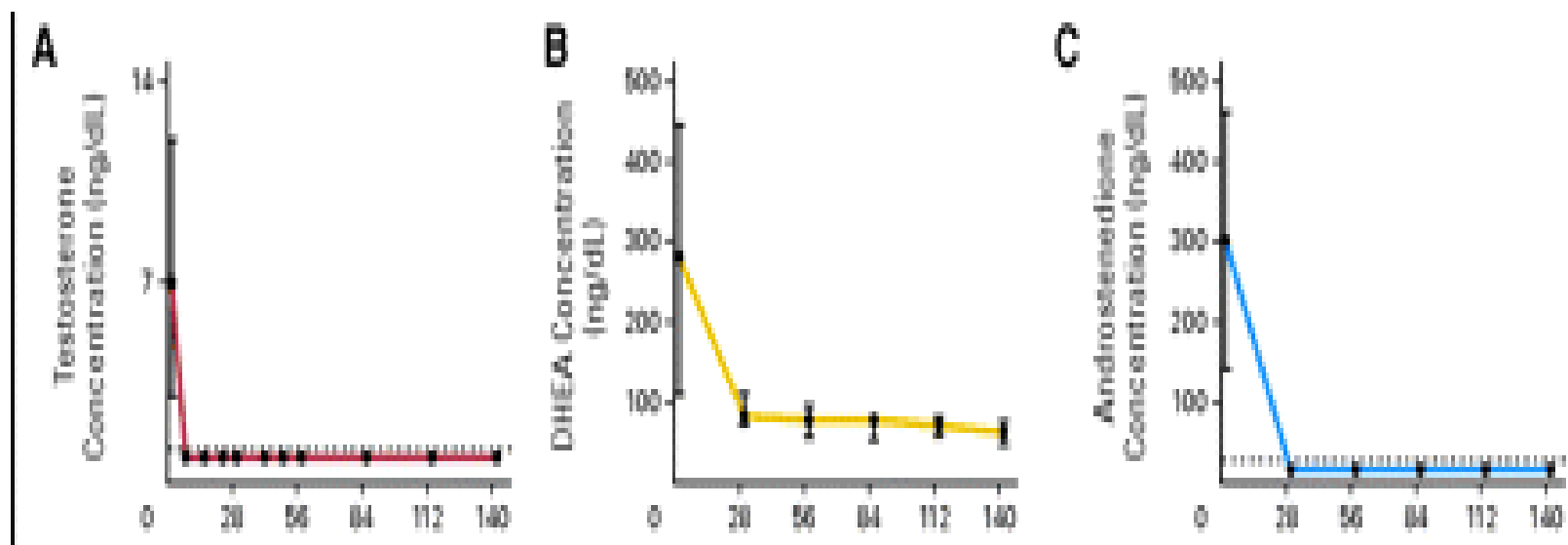
MDV 3100

Abiratérone



Abiratérone

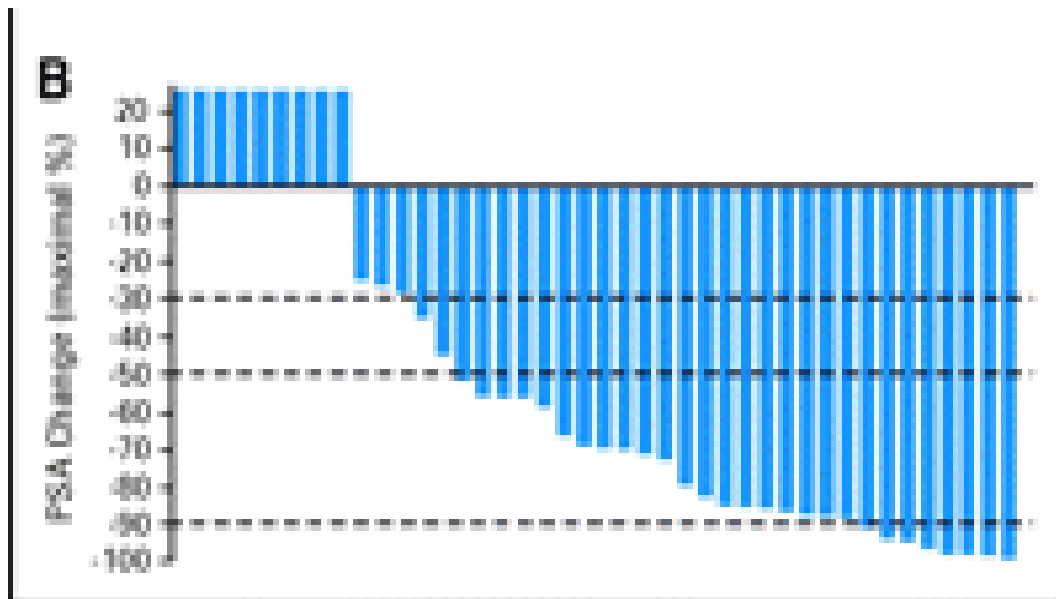
Effets biologiques



Attard, J Clin Oncol, 2008;4563

Abiratérone

Efficacité biologique



Avant chimiothérapie
73% pendant 1 an

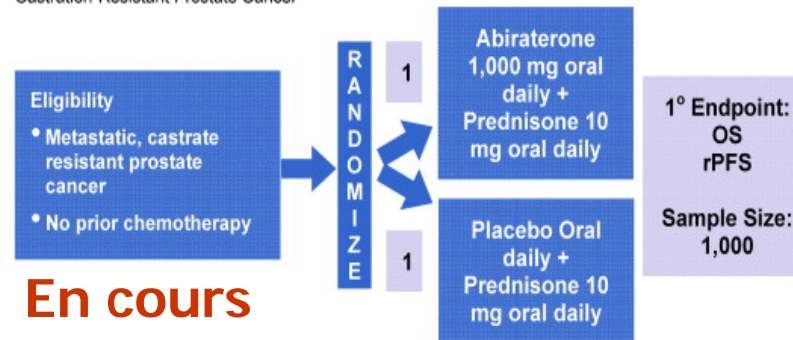
Après chimiothérapie
51% pendant 6 mois

Attard, J Clin Oncol, 2009;3742

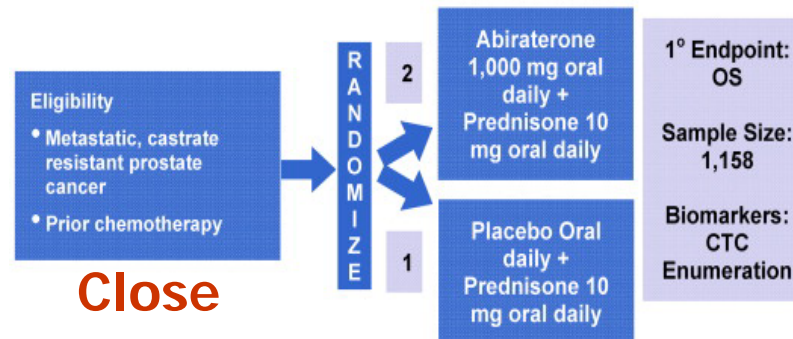
Abiratérone

Phases III

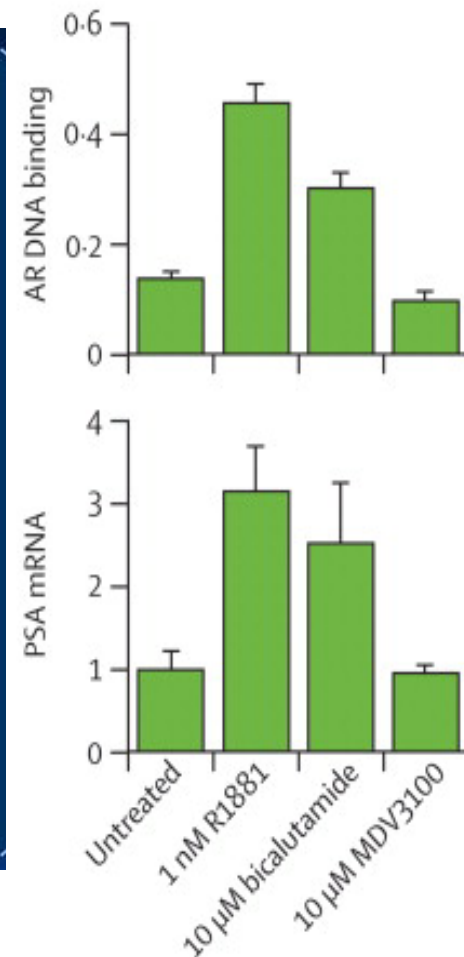
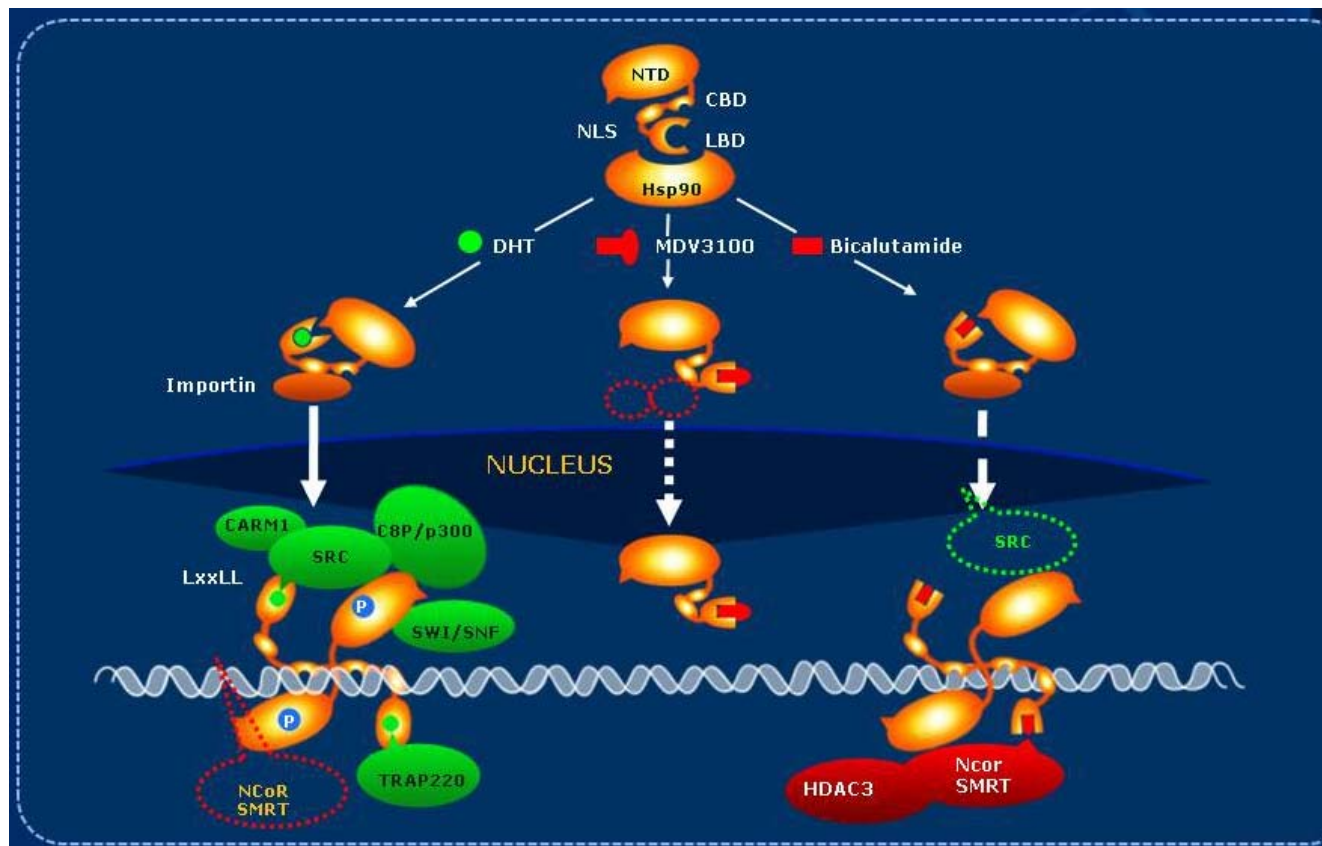
(a) NCT00887198: Abiraterone Acetate in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer



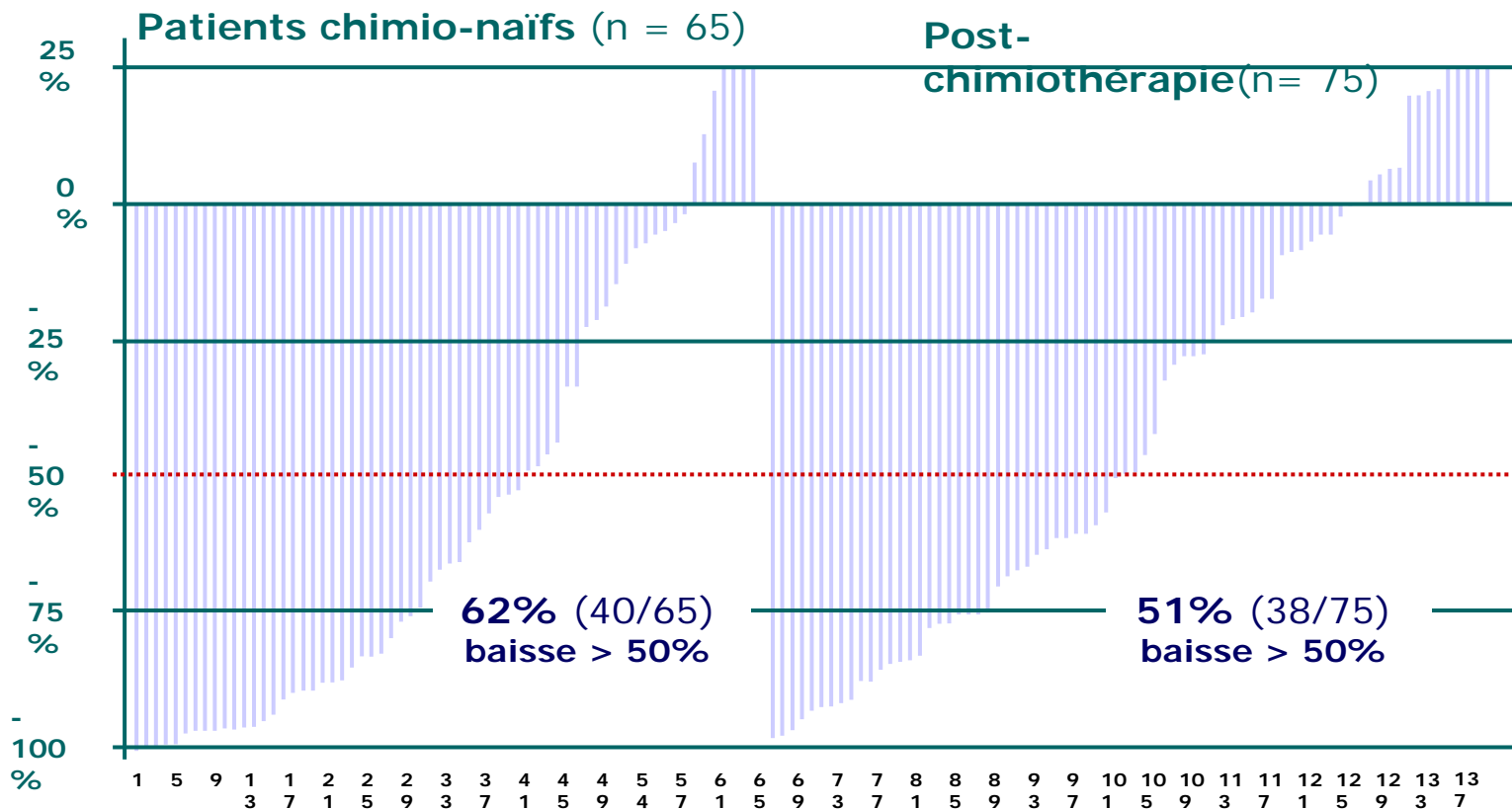
(b) NCT00638690: Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy



MDV3100



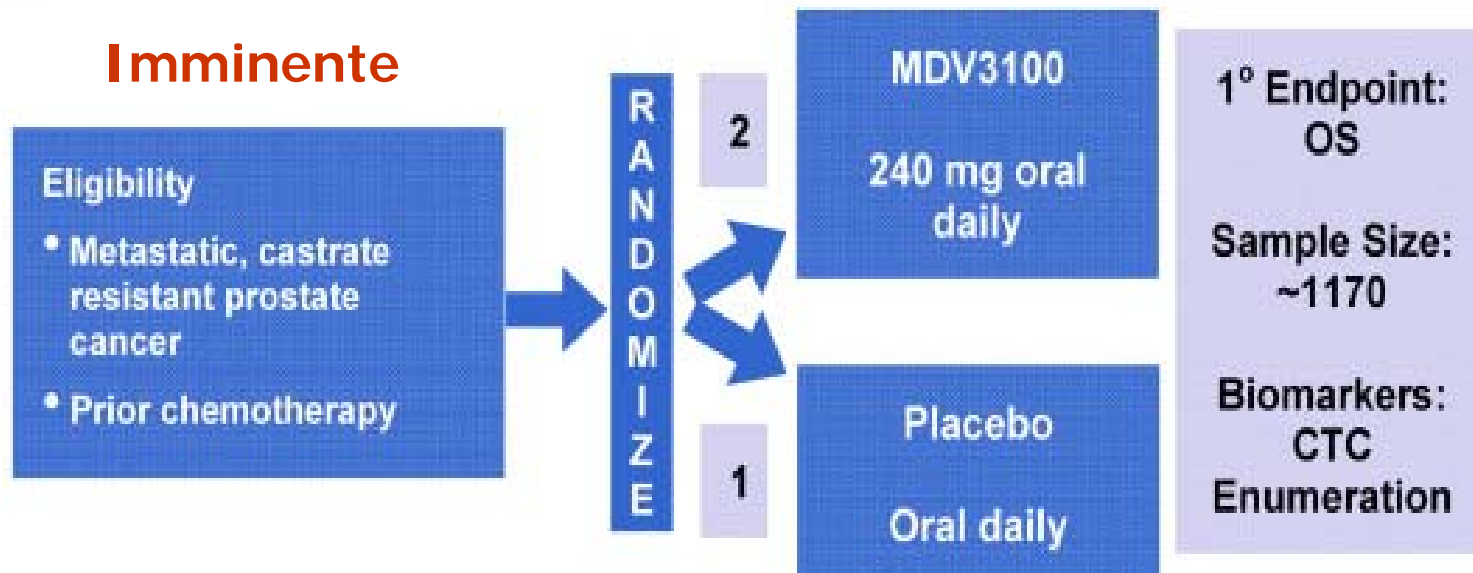
MDV3100

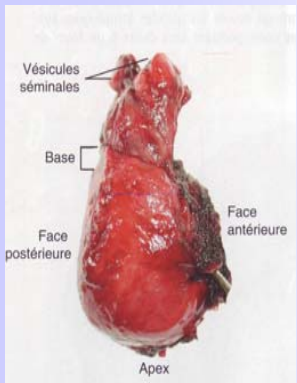


MDV3100

Phase III

(c) AFFIRM Trial for MDV3100

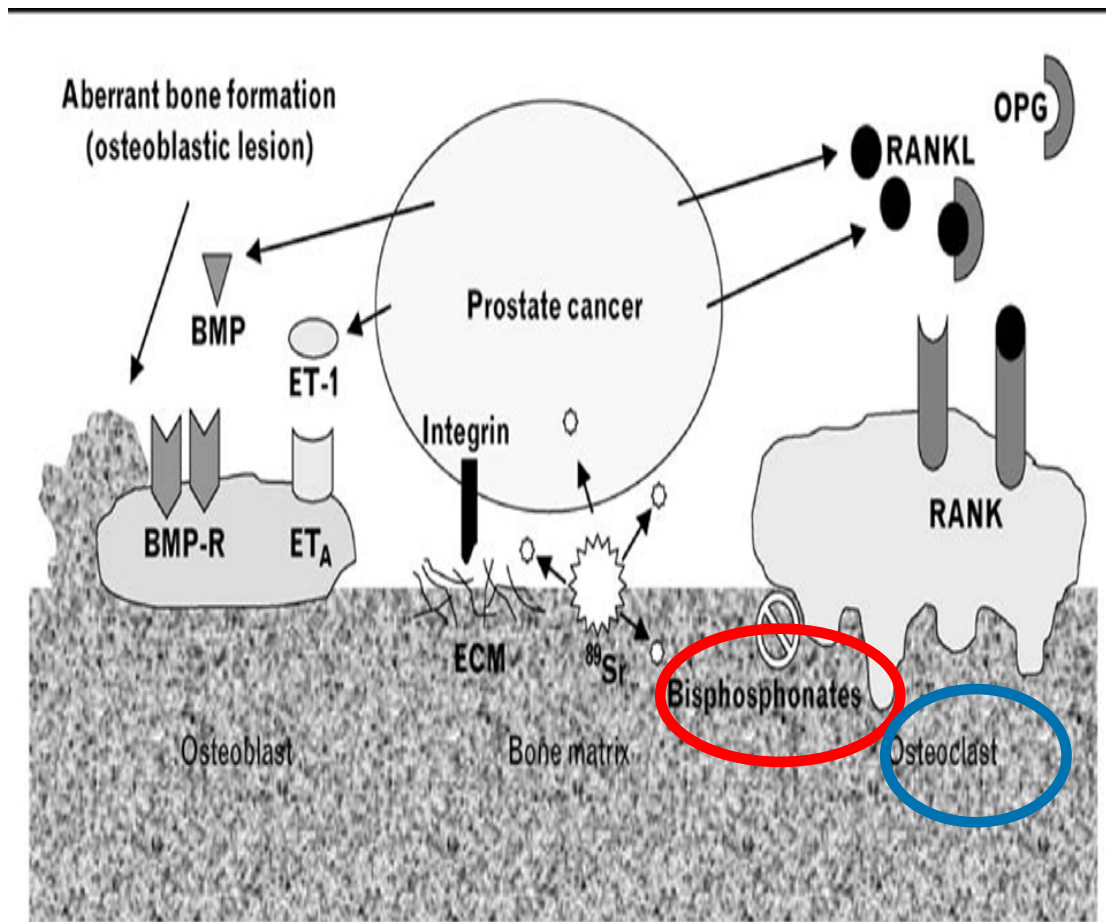




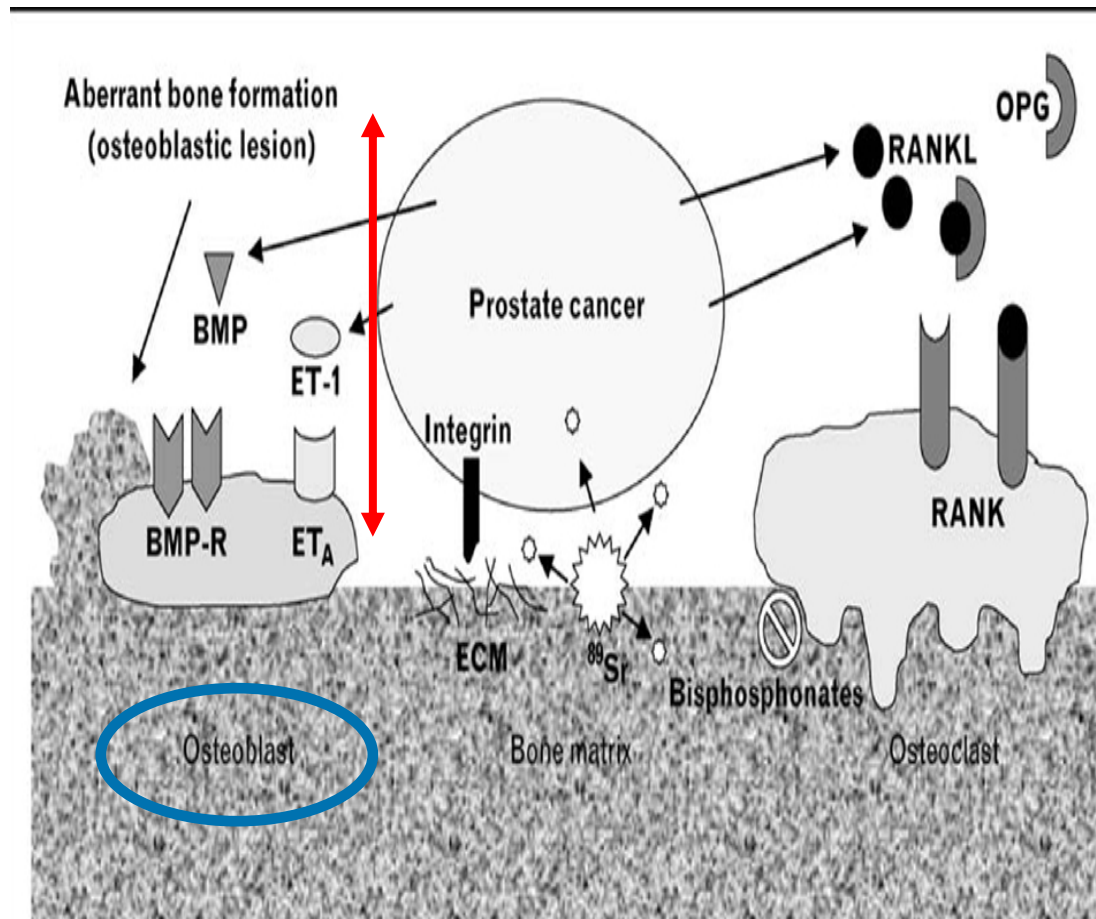
PHASE METASTATIQUE

Le ciblage de l'os

Les métastases osseuses



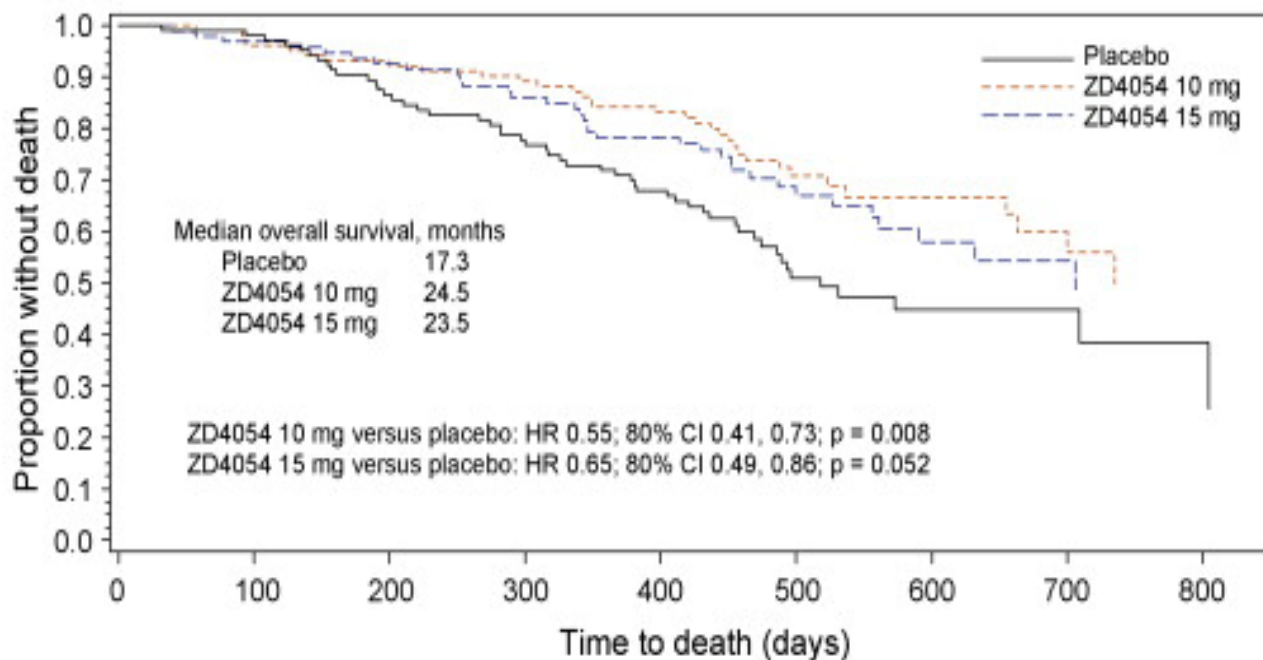
Axe des endothélines



ZD 4054

Augmentation de la survie

Overall survival

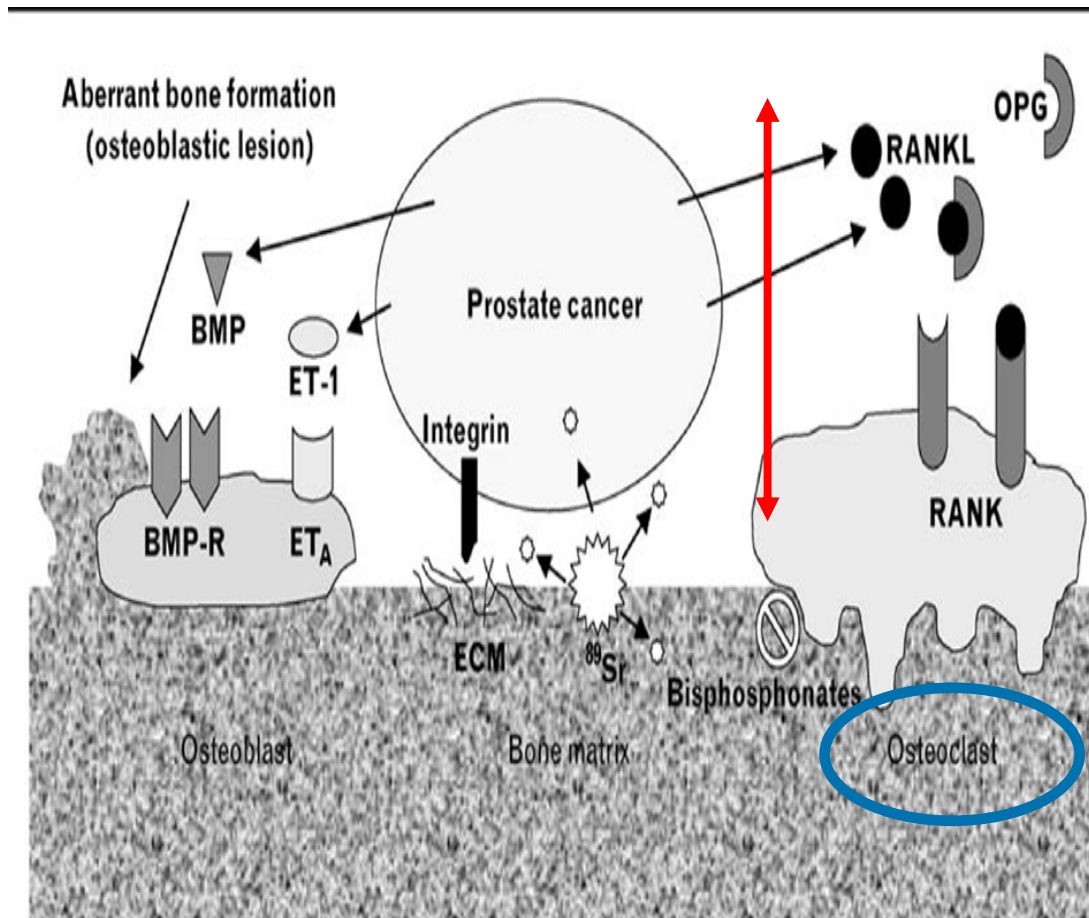


Number at risk

Placebo	107	103	89	80	68	33	16	8	3
ZD4054 10 mg	107	100	93	89	81	43	26	15	2
ZD4054 15 mg	98	91	85	78	69	40	21	12	3

James, Eur Urol, 2009; 1112

Axe de l'ostéoprotégérine - Dénosumab





Demain

Dénosumab et métastases osseuses

Anti-angiogéniques

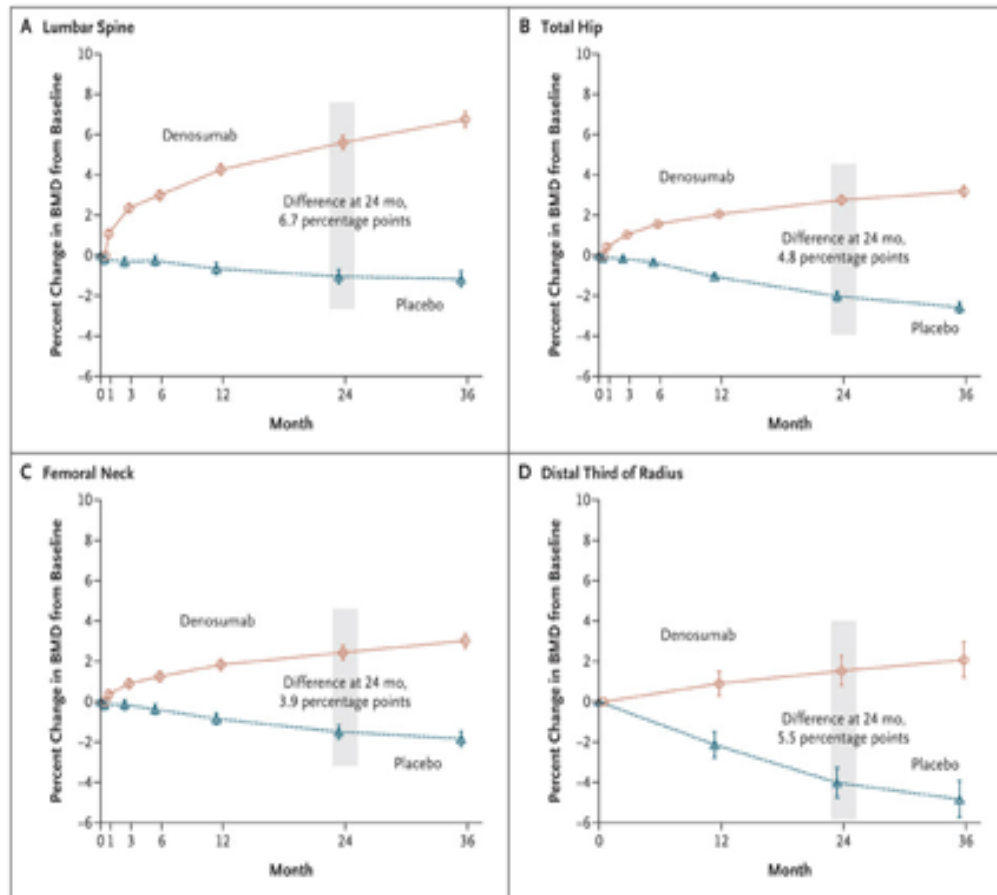
Anti Src (dasatinib)

Chimiothérapie (nouveau taxane)

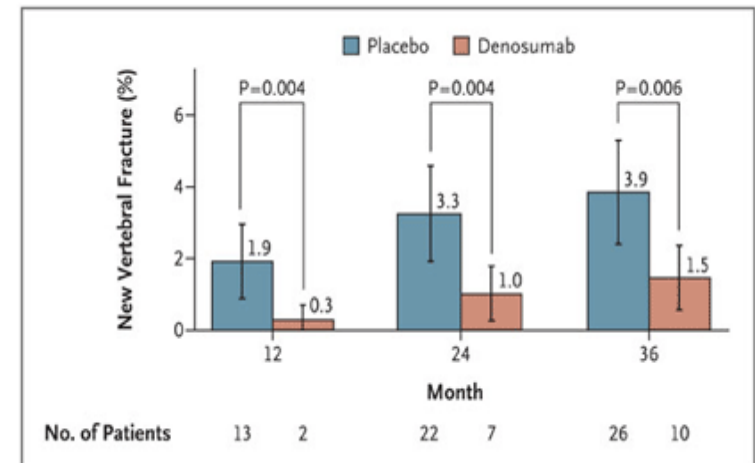
STADES MOINS AVANCES

L'hormonothérapie Gestion des effets secondaires

Dénosumab – Anti RANKL



Frein de la perte osseuse en cours d'hormonothérapie



Smith, N Engl J Med, 2009; 745

STADES MOINS AVANCES

La chimiothérapie ?

Haut risque

Récidive biologique



15 & 16 DÉCEMBRE



Avenir des traitements médicaux

Une (r)évolution en marche !

