

Synthèse périphérique des androgènes chez l'homme

Génétique moléculaire du système et sa prise en compte dans le traitement du cancer de la prostate

Fernand Labrie
Alain Bélanger
André Dupont
Georges Pelletier
Van Luu-The
Jacques Simard
Leonello Cusan
Claude Labrie
Yves Lachance
Richard Poulin
Éric Dupont
Hui-Fen Zhao
Céline Martel

Chez l'homme, environ 40 % des androgènes sont synthétisés dans les tissus périphériques, notamment la prostate, par transformation des précurseurs surrénaliens inactifs dont le plus important est la déhydroépiandrostérone. Les ADN complémentaires et les gènes codant pour deux enzymes clés de cette transformation ont été clonés et les *loci* correspondants ont été localisés sur les chromosomes. L'association d'un blocage de la synthèse de testostérone testiculaire par un agoniste de la LHRH et de l'action des androgènes d'origine surrénalienne par un anti-androgène permet de prolonger d'une année et demie, dans de bonnes conditions, la survie des malades atteints de formes évoluées de cancers de la prostate avec métastases osseuses disséminées.

* Adrénarchie : âge correspondant à l'augmentation de la sécrétion de DHEA et DHEA-S par les surrénales.

ADRESSES

F. Labrie : directeur de la recherche, docteur en médecine, docteur ès sciences. A. Bélanger : docteur ès sciences. A. Dupont : docteur en médecine, docteur ès sciences. G. Pelletier : docteur en médecine, docteur ès sciences. V. Luu-The : docteur ès sciences. J. Simard : docteur ès sciences. L. Cusan : docteur en médecine, docteur ès sciences. C. Labrie : docteur en médecine. Y. Lachance : docteur en médecine. R. Poulin : docteur ès sciences. E. Dupont : docteur ès sciences. H.F. Zhao : docteur ès sciences. C. Martel : docteur ès sciences. Groupe du CRM en endocrinologie moléculaire, centre de recherche du CHUL et université Laval, Québec, G1V G2 Canada.

m/s n° 3 vol. 6, mars 90

L'homme, contrairement aux autres espèces animales, possède des glandes surrénales qui sécrètent des quantités très importantes de précurseurs stéroïdiens inactifs (déhydroépiandrostérone [DHEA] et tout particulièrement sa forme sulfatée [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 l'adrénarchie* chez l'enfant vers l'âge de six à huit ans pour atteindre des valeurs maximales à l'âge adulte [1-5]. 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 divers tissus et en particulier dans les cellules de la prostate, les précurseurs peuvent être transformés en androgènes actifs et exercer leur action à l'intérieur de la cellule même qui les a produites. Cette activité hormonale, dite intracrine [6], constitue un mode d'action différent (1) des activités autocrines où l'hormone sécrétée par une cellule exerce son action sur la propre membrane cellulaire de cette cellule, (2) du mode paracrine où l'hormone exerce son action sur une cellule voisine ou (3) du mode endocrine où l'hormone, transportée par la circulation sanguine, va agir sur une cellule située

RÉFÉRENCES

1. De Peretti E, Forest MG. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood : evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 ; 47 : 572-7.
2. Cutler GB, Glen M, Bush M, Hodgen GD, Graham CE, Loriaux DL. Adrenarche : a survey of rodents, domestic animals and primates. *Endocrinology* 1978 ; 103 : 2112-8.
3. Adams JB. Control of secretion and the function of C19-delta-5-steroids of the human adrenal gland. *Mol Cell Endocrinol* 1985 ; 41 : 1-17.
4. Labrie F, Dupont A, Bélanger A. Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In : De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important Advances in Oncology*. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1985a ; 193-217.
5. Brochu M, Bélanger A. Increase in plasma steroid glucuronide levels in men from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 64 : 1283-6.
6. Labrie C, Bélanger A, Labrie F. Androgenic activity of dehydroepiandrosterone and androstenedione in the rat ventral prostate. *Endocrinology* 1988 ; 123 : 1412-7.
7. Luu-The V, Labrie C, Zhao HF, et al. Characterization of cDNAs for human estradiol 17 β -dehydrogenase and assignment of the gene to chromosome 17 : evidence of two mRNA species with distinct 5'-termini in human placenta. *Mol Endocrinol* 1989a ; 3 : 1301-9.
8. Luu-The V, Lachance Y, Labrie C, et al. Full length cDNA structure and deduced amino acid sequence of human 3 β -hydroxy-5-ene-steroid dehydrogenase. *Mol Endocrinol* 1989b ; 3 : 1310-2.
9. Luu-The V, Lachance Y, Simard J, et al. Structure of two in tandem human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase genes. *Mol Endocrinol* 1989 ; 52.
10. Labrie C, Bélanger A, Labrie F. Androgenic activity of dehydroepiandrosterone and androstenedione in the rat ventral prostate. *Endocrinology* 1987 ; 123 : 1412-7.

à distance de son site de formation. Suite à l'observation qu'environ 40 % des androgènes sont, chez l'homme adulte, d'origine extratesticulaire, une étude détaillée des mécanismes responsables de la biosynthèse des androgènes au niveau prostatique [7-9] et des facteurs susceptibles d'exercer un effet inhibiteur sur la formation et l'action des androgènes à ce niveau [4, 10, 11], fut entreprise. La mise en évidence du rôle complémentaire des testicules et des surrénales dans la formation des androgènes eut pour conséquence la mise au point d'un traitement du cancer de la prostate mettant en œuvre un blocage simultané de la production des androgènes d'origine testiculaire par castration chimique (agoniste de la LHRH) ou chirurgicale et de l'action des androgènes d'origine surrénalienne grâce à l'administration d'un anti-androgène [4-12].

Rôle des surrénales comme source importante d'androgènes dans les tissus périphériques

La preuve la plus directe de l'importance du rôle des androgènes d'origine surrénalienne dans le cancer de la prostate est l'observation que la concentration intraprostatique de l'androgène le plus actif, à savoir la dihydrotestostérone (DHT), reste à 40 % des niveaux témoins après castration médicale ou chirurgicale [4], alors que les niveaux plasmatiques de testostérone circulante sont diminués de 90 à 95 %. Après castration ou élimination des androgènes d'origine testiculaire, la concentration intraprostatique de DHT demeure donc à des niveaux assez élevés pour avoir une importance physiologique. En effet, la constante apparente de dissociation (K_m) de la DHT et du récepteur des androgènes étant de l'ordre de 0,3 nM et la concentration intraprostatique de DHT, après castration, de 2 à 5 nM [4], l'on peut s'attendre à ce qu'une réponse androgénique (incluant la division cellulaire), dans la cellule prostatique normale ou cancéreuse, puisse survenir.

L'existence d'une source d'androgène

extratesticulaire est aussi attestée par la persistance des dérivés glucuronidés de l'androstérone et du 5 α androstane 3 α diol dans la circulation à environ 40 % des niveaux témoins après élimination, par castration, des stéroïdes testiculaires (figure 1) [13, 14].

Enzymes responsables de la stéroïdogénèse dans les tissus périphériques

Comme le montre la figure 2, la formation de la testostérone à partir d'androstènedione ($\Delta 4$ -dione) et la transformation de déhydroépiandrosterone (DHEA) en androst-5-ène-3 β , -17 β -diol ($\Delta 5$ -diol) nécessite l'action de la même enzyme, la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. La conversion du $\Delta 5$ -diol en testostérone et de DHEA en $\Delta 4$ -dione nécessite

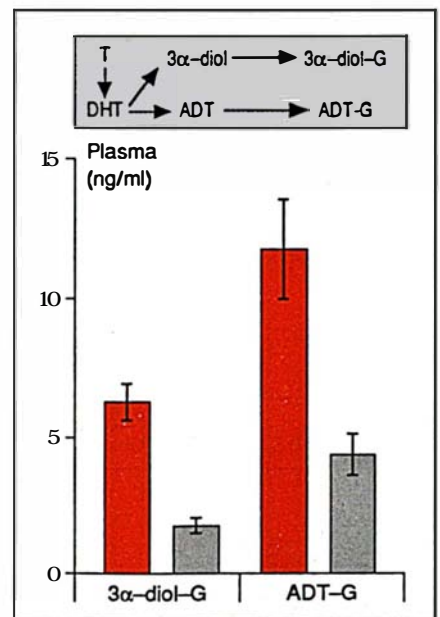


Figure 1. Concentrations plasmatiques de l'androstane-3 α , 17 β -diol glucuronide (3 α -diol-G) et de l'androstérone glucuronide (ADT-G) chez 20 patients non traités et 18 patients castrés souffrant de cancer de la prostate. Les patients étaient d'un âge semblable [21]. En rouge, les patients non traités ; en gris, les malades castrés. T = testostérone ; DHT = dihydrotestostérone.

m/s n° 3 vol. 6, mars 90

l'action d'une autre enzyme, la 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase/ $\Delta 5$ isomérase (3β -HSD). La 17β -HSD et la 3β -HSD sont donc les deux enzymes clés de la biosynthèse des stéroïdes sexuels et leur présence est donc essentielle à la transformation des précurseurs surrénaliens DHEA et $\Delta 4$ -dione en androgènes et/ou œstrogènes actifs dans les tissus périphériques. Nous avons purifié ces deux enzymes à partir de placenta humain, puis isolé et séquencé les ADN complémentaires correspondants.

La 17β -HSD est présente dans plusieurs tissus périphériques humains, incluant le placenta, l'endomètre, la muqueuse vaginale, le poumon, le foie, l'iléon, le tissu adipeux, la peau, les érythrocytes ainsi que les cellules cancéreuses mammaires et prostatiques ([7, 9] Labrie *et al.*, observations non publiées). Il est à mentionner que la 17β -HSD permet la transformation de DHEA en $\Delta 5$ -diol et de $\Delta 4$ -dione en testostérone, non seulement dans les tissus périphériques, mais également dans les tissus gonadiques. Grâce à l'utilisation d'oligonucléotides déduits de la séquence N-terminale des acides aminés obtenue par dégradation d'Edman de la 17β -HSD humaine, nous avons pu isoler des fragments génomiques qui nous ont permis de compléter la séquence de deux gènes 17β -HSD situés en tandem dans un fragment total d'environ 13 kb. Les gènes de la 17β -HSD contiennent six exons et cinq introns. De plus, les séquences nucléotidiques des exons et des introns des deux gènes possèdent 89 % de similarité [9]. L'analyse par nucléase S1 indique que la transcription de l'ARN majeur (1,3 kb) retrouvée dans le placenta humain débute neuf nucléotides en amont du codon d'initiation de la traduction, alors que l'espèce mineure (2,2 kb) contient environ 971 nucléotides en amont de cet AUG.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, l'enzyme 3β -HSD catalyse une étape essentielle dans la biosynthèse de toutes les classes de stéroïdes hormonaux – qu'il s'agisse des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, de la progestérone, des androgènes ou des œstrogènes. Cette réaction est catalysée par le système enzymatique 3β -hydroxy-5-ène-stéroïde déshydrogénase (EC-1.1.1.145) et stéroïde $\Delta 5$ - $\Delta 4$ -ène isomérase (EC-5.3.3.1) appelé 3β -HSD. Le complexe enzymatique 3β -HSD est présent chez l'homme dans les surrénales, les testicules, les ovaires et le placenta de même que dans plusieurs tissus périphériques incluant la prostate, le sein, le foie et la peau. Un déficit congénital en 3β -HSD cause une dépression sévère de la formation des stéroïdes par les surrénales et les gonades et est fréquemment létal tôt après la naissance.

m/s n° 3 vol. 6, mars 90

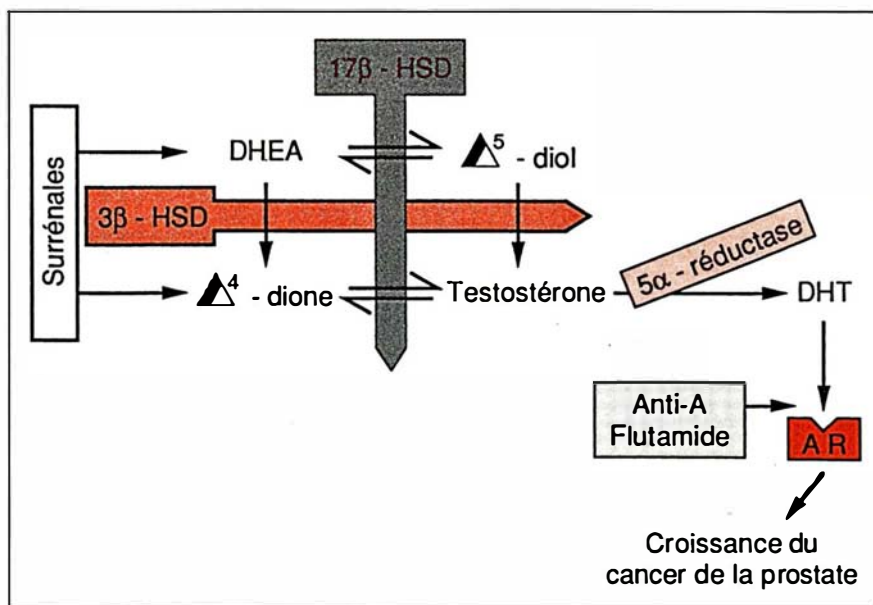


Figure 2. **Étapes de la biosynthèse de l'androgène dihydrotestostérone (DHT) à partir des précurseurs surrénaliens déhydroépiandrosterone (DHEA) et androstènedione ($\Delta 4$ -dione) dans le tissu prostatique humain.** L'anti-androgène (Anti-A) flutamide se lie au récepteur des androgènes (AR) et empêche ainsi l'activation du récepteur par la DHT endogène (17β -HSD = 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase ; 3β -HSD = 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase/ $\Delta 4\Delta 5$ isomérase ; $\Delta 5$ -diol = androst-5-ène- 3β , 17β -diol $\Delta 4$ = androstènedione).

En utilisant une sonde ADNc 17β -HSD, nous avons pu isoler des fragments génomiques qui nous ont permis de compléter la séquence de deux gènes 17β -HSD situés en tandem dans un fragment total d'environ 13 kb. Les gènes de la 17β -HSD contiennent six exons et cinq introns. De plus, les séquences nucléotidiques des exons et des introns des deux gènes possèdent 89 % de similarité [9]. L'analyse par nucléase S1 indique que la transcription de l'ARN majeur (1,3 kb) retrouvée dans le placenta humain débute neuf nucléotides en amont du codon d'initiation de la traduction, alors que l'espèce mineure (2,2 kb) contient environ 971 nucléotides en amont de cet AUG.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, l'enzyme 3β -HSD catalyse une étape essentielle dans la biosynthèse de toutes les classes de stéroïdes hormonaux – qu'il s'agisse des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, de la progestérone, des androgènes ou des œstrogènes. Cette réaction est catalysée par le système enzymatique

3β -hydroxy-5-ène-stéroïde déshydrogénase (EC-1.1.1.145) et stéroïde $\Delta 5$ - $\Delta 4$ -ène isomérase (EC-5.3.3.1) appelé 3β -HSD. Le complexe enzymatique 3β -HSD est présent chez l'homme dans les surrénales, les testicules, les ovaires et le placenta de même que dans plusieurs tissus périphériques incluant la prostate, le sein, le foie et la peau. Un déficit congénital en 3β -HSD cause une dépression sévère de la formation des stéroïdes par les surrénales et les gonades et est fréquemment létal tôt après la naissance.

Compte tenu de l'importance cruciale de cette enzyme, nous l'avons purifiée à partir du placenta humain et, après avoir développé des anticorps spécifiques, nous avons pu isoler les ADN complémentaires correspondants à partir d'une banque d'ADNc de placenta humain [8]. Comme le montre la figure 3, la séquence de quatre clones d'ADN complémentaire indépendants montre une phase ouverte de lecture ayant le potentiel de coder pour 372 acides aminés. L'espèce prédominante d'ARN messager 3β -HSD

est de 1,7 kb dans tous les tissus étudiés, incluant les surrénales, les testicules, les ovaires et la prostate. Le poids moléculaire calculé de la 3β -HSD est de 42 126, ce qui est en accord avec le poids moléculaire de $42\ 000 \pm 1\ 000$ déterminé par électrophorèse sur gel de polyacrylamide [8]. Le gène a été localisé par hybridation *in situ* avec la sonde hp 3β -HSD 63 (bande p13 du bras court du chromosome 1) [15].

Les données résumées ci-dessus nous ont permis d'obtenir la structure des deux enzymes clés de la biosynthèse des stéroïdes sexuels. De plus, la localisation chromosomique des gènes codant pour ces deux enzymes a été déterminée chez l'homme et la structure des deux gènes de la 17β -HSD a été complètement élucidée. L'obtention des ADN complémentaires permet d'étudier en détail la distribution tissulaire des messagers de même que les mécanismes qui contrôlent leur expression. Outre une meilleure connaissance de la formation des androgènes en périphérie, elles permettent également d'analyser les mécanismes qui contrôlent la stéroïdogénèse dans les surrénales, les ovaires et les testicules. L'élucidation de la structure de la 17β -HSD et de la 3β -HSD complètent, de plus, la série des principaux complexes enzymatiques responsables de la stéroïdogénèse. La structure des gènes de la 17β -HSD et de la 3β -HSD étant connue, il devrait enfin être possible d'identifier, au niveau moléculaire, les anomalies responsables des déficiences congénitales en 17β -HSD et 3β -HSD chez l'homme.

Traitement du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est devenu le cancer le plus fréquent chez l'homme avec une incidence de plus de 110 000 nouveaux cas par année en Amérique du Nord. Un homme sur 20 dans la population blanche nord-américaine souffrira du cancer de la prostate au cours de sa vie. Dans plus de 50 % des cas, des métastases généralement osseuses sont déjà présentes lorsque le cancer est découvert, ce qui laisse le traitement hormonal comme seule approche thérapeutique efficace [4].

Au cours des cinquante dernières années, le traitement standard du cancer de la prostate au stade avancé a été la castration chirurgicale (orchidectomie) ou l'administration de fortes doses d'œstrogènes. Malheureusement, l'administration d'œstrogènes entraîne des complications cardiovasculaires très sérieuses allant jusqu'au décès dans 15 % des cas au cours de la première année du traitement [16]. Il était donc important de mettre au point un traitement du cancer de la prostate offrant une meilleure tolérance et une plus grande efficacité thérapeutique.

Une première découverte de notre groupe de recherche, largement utilisée dans le monde entier, est la castration médicale obtenue grâce à l'administration des agonistes de la LHRH - qui remplacent très favo-

ramment les œstrogènes et qui évitent ainsi les complications cardiovasculaires [17-19] (figure 4C). Toutefois, même avec les agonistes de la LHRH, de 20 à 40 % des patients ne répondent pas à ce traitement limité au blocage des androgènes d'origine testiculaire. De plus, comme avec les autres traitements standards, une reprise de la maladie survient, en moyenne, au cours des douze premiers mois, avec une espérance de vie de moins d'une année. Une découverte de notre groupe encore plus importante que celle de la castration médicale par les agonistes de la LHRH est qu'une quantité importante d'androgènes est synthétisée localement au niveau du tissu prostatique à partir des précurseurs surrénaux inactifs. En effet, comme nous l'avons brièvement décrit, la

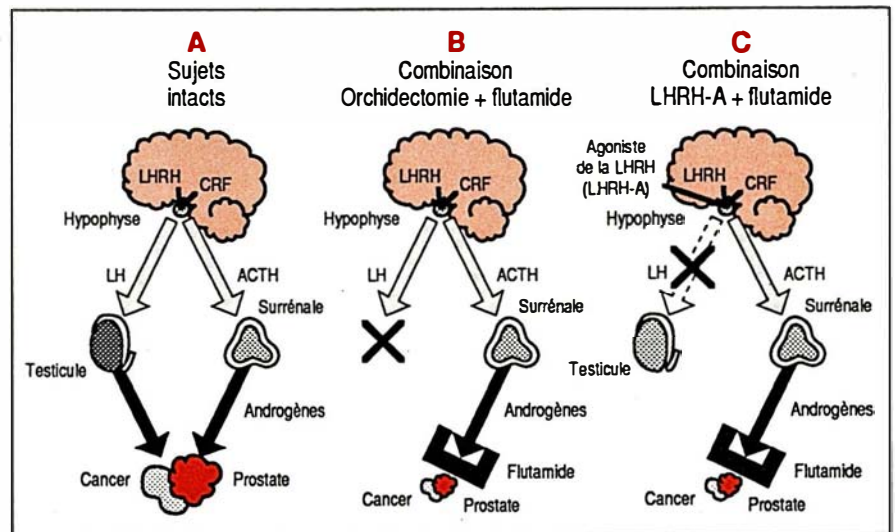


Figure 4. (A) Représentation schématique de l'importance relative des testicules (environ 60 %) et des surrénales (environ 40 %) comme sources des androgènes responsables de la stimulation de la croissance du cancer de la prostate. (B) Représentation schématique de l'action combinée de la castration chirurgicale (orchidectomie) et de l'anti-androgène flutamide dans le traitement du cancer de la prostate. Après orchidectomie qui élimine environ 60 % des androgènes, la flutamide neutralise l'action des androgènes produits localement dans le cancer de la prostate à partir des précurseurs inactifs sécrétés par le cortex surrénalien (environ 40 % des androgènes). (C) Représentation schématique de l'action combinée d'un agoniste de la LHRH et du flutamide dans le traitement du cancer de la prostate. L'agoniste de la LHRH bloque complètement la formation des androgènes testiculaires, causant ainsi une castration médicale alors que le flutamide bloque l'action des androgènes d'origine surrénalienne (environ 40 % des androgènes). Un blocage androgénique équivalent est réalisé par la castration médicale ou chirurgicale et des résultats cliniques semblables sont obtenus.

RÉFÉRENCES

11. Labrie C, Simard J, Zhao HF, Pelletier G, Labrie F. Synthetic progestins stimulate prostatic binding protein messenger RNAs in the rat ventral prostate. *Mol Cell Endocrinol* 1990 ; 68 : 169-79.
12. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, *et al.* New hormonal therapy in prostatic carcinoma : combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982 ; 5 : 267-75.
13. Moghissi E, Ablan F, Horton R. Origin of plasma androstenediol glucuronide in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; 59 : 417-21.
14. Bélanger A, Brochu M, Cliche J. Plasma levels of steroids glucuronides in prepubertal, adult and elderly men. *J Steroid Biochem* 1986 ; 24 : 1069-72.
15. Bérubé D, Luu-The V, Lachance Y, Gagné R, Labrie F. Assignment of the human 3β -hydroxysteroid dehydrogenase gene to the p13 band of chromosome 1. *Cytogenet Cell Genet* (1989 ; 52).
16. Glashan RW, Robinson MRG. Cardiovascular complications in the treatment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1981 ; 53 : 624-6.
17. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, *et al.* Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *J Androl* 1980 ; 1 : 209-28.
18. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, Lachance R, Giguère M. Long-term treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonists and maintenance of serum testosterone to castration concentrations. *Br Med J* 1985 ; 292 : 369-70.
19. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, *et al.* Treatment of prostate cancer with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Endocrinol Rev* 1986 ; 7 : 67-74.
20. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, *et al.* A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 419-24.
21. Bélanger A, Brochu M, Cliche J. Levels of plasma steroid glucuronides in intact and castrated men with prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1986b ; 62 : 812-5.

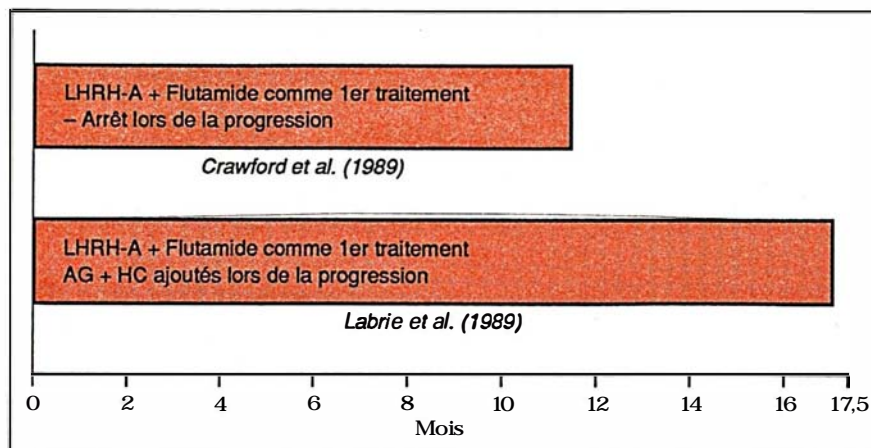


Figure 5. **Mois additionnels de survie obtenus chez des patients souffrant de cancer de la prostate au stade avancé avec métastases osseuses suite à l'administration du traitement combiné utilisant un agoniste de la LHRH et l'anti-androgène flutamide dans les deux plus grandes études jamais effectuées chez ce groupe de patients (programme du cancer de la prostate de l'université Laval et étude intergroupe de l'Institut national du cancer des États-Unis).** La différence de 5-6 mois de survie entre les deux études est probablement due à l'arrêt du traitement combiné au moment de la progression de la maladie dans l'étude de l'intergroupe, alors que dans l'étude effectuée au centre de recherche du CHUL, le traitement combiné était maintenu au cours de la progression de la maladie et un blocage additionnel de la sécrétion des androgènes surrénaliens était réalisé grâce à l'administration d'aminoglutéthimide (AG) et d'une faible dose d'hydrocortisone (HC). Actuellement, l'estimation la plus exacte est que le traitement combiné maintenu au moment de la progression de la maladie peut ajouter, en moyenne, une année et demie, de bonne qualité de vie. Le traitement combiné est donc le premier traitement à prolonger significativement la vie dans le cancer avancé de la prostate.

déhydroépiandrostérone et l'androstènedione d'origine surrénalienne sont transformées au niveau du tissu prostatique, de même que dans plusieurs autres tissus périphériques, par des systèmes enzymatiques qui conduisent à la formation de l'androgène actif dihydrotestostérone (DHT) (figure 2). 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 à la fois les androgènes d'origine testiculaire et ceux d'origine surrénalienne. Alors que les androgènes d'origine testiculaire sont éliminés par castration chirurgicale ou par l'administration d'un agoniste de la LHRH, l'action des androgènes formés localement, au

niveau du tissu prostatique, à partir des précurseurs surrénaliens est bloquée par l'administration de flutamide, un anti-androgène qui prévient l'interaction de la DHT avec le récepteur des androgènes (figures 4B et 4C). L'agoniste de la LHRH est injecté quotidiennement ou mensuellement afin de bloquer la synthèse des androgènes testiculaires, l'anti-androgène flutamide est pris par voie orale. Fait important et rare dans le domaine du cancer, ces deux médicaments n'entraînent pas d'effets secondaires importants.

L'administration de ce nouveau traitement permet de prolonger d'environ une année et demie la vie des patients qui le reçoivent comme premier traitement du cancer de la pros-

tate au stade avancé avec métastases osseuses. Ces résultats viennent d'ailleurs d'être confirmés par l'Institut national du cancer des États-Unis après qu'eût été menée la plus grande étude jamais réalisée dans le domaine du cancer de la prostate [20]. Il est à noter que dans l'étude américaine, le traitement combiné était arrêté au moment de la progression de la maladie, ce qui enlevait un avantage à ce groupe de patients alors que, dans notre étude, le traitement combiné était prolongé au moment de la progression et qu'un blocage additionnel de la sécrétion des androgènes surrénaliens était réalisé grâce à l'administration d'un inhibiteur de la biosynthèse des stéroïdes, ce qui peut expliquer les cinq à six mois additionnels de survie obtenus chez nos patients.

Un aspect important de ce nouveau traitement est qu'il n'ajoute pas seulement des mois et des années de vie, mais que cette survie additionnelle est obtenue dans d'excellentes conditions de vie. L'on doit également mentionner que le cancer de la prostate est habituellement découvert soit au moment où les hommes ont atteint un maximum de responsabilités sociales, soit chez les hommes plus âgés, au moment d'une retraite bien méritée que l'on prévoyait heureuse et sans problèmes. Le cancer de la prostate peut être en effet découvert dès l'âge de 40 ans, mais l'âge moyen du diagnostic de cette maladie en Amérique du Nord est de 66 années. La meilleure estimation actuelle permet d'affirmer que le traitement combinant flutamide et castration médicale ou chirurgicale ajoute, en moyenne, une année et demie de vie de bonne qualité aux patients ayant un cancer de la prostate au stade avancé. Il s'agit d'un exemple où un transfert particulièrement rapide de données fondamentales en endocrinologie a permis un progrès thérapeutique majeur du cancer le plus fréquemment observé chez l'homme, celui de la prostate. De plus, ces nouvelles connaissances acquises en endocrinologie fondamentale permettent d'entrevoir la possibilité d'une extension de cette approche à d'autres cancers et maladies sensibles aux androgènes et aux œstrogènes, tout spécialement le cancer du sein ■

m/s n° 3 vol. 6, mars 90

Summary

Peripheral synthesis of androgens in man. Molecular biology of the system and its implication in prostate cancer therapy

Man is unique among animal species in having adrenal which secrete large amounts of precursor steroids which are converted into active androgen in peripheral target tissues. Since the structure of two key enzymes responsible for the formation of androgens was unknown, namely that of 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -HSD) and 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ^4 - Δ^5 isomerase (3β -HSD), we have purified these two enzymes from human placenta and have isolated and sequenced the corresponding cDNAs. Moreover, the corresponding human genes have been cloned and sequenced. Following the demonstration of such high levels of expression of these two steroid-forming enzymes in peripheral tissues, especially the prostate, we have developed a combination therapy which blocks the secretion of androgens from the testes by medical castration using an LHRH agonist while the action of androgens of adrenal origin is blocked by the antiandrogen Flutamide. This therapy administered to advanced prostate cancer patients having bone metastases is the first treatment of prostate cancer to prolong life, thus adding an average of one and a half year with a good quality of life. The present data open a new area in the field of endocrinology, namely that of the control of androgen formation in peripheral target tissues. These new therapies which can effectively control sex steroids of both gonadal and extra-gonadal origins, could be developed for other hormone-sensitive diseases.

TIRÉS A PART

F. Labrie.