

Communication concernant le *SAKK Network Trial Award*

Le *SAKK Network Trial Award* pour un traitement combiné dans le cancer de la prostate

Le 26 juin, le Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK) a remis le *SAKK Network Trial Award* au Prof. Dr Christian Fankhauser. Ce prix très bien doté est décerné pour la deuxième fois. Le prix, d'un montant d'un million de francs suisses, est d'une importance capitale pour la recherche clinique oncologique en Suisse. Cette année, le prix est décerné au jeune médecin de Suisse centrale, qui a remporté le concours grâce à son engagement extraordinaire en faveur de la recherche oncologique et à un projet de traitement du cancer de la prostate combinant la testostérone et un inhibiteur de la PARP1.



Interview du Prof. Dr Christian Fankhauser, MD, MPH, FMH en urologie, spécialiste en urologie opératoire, Hôpital cantonal de Lucerne, service d'urologie

Félicitations pour ce prix extraordinaire!

Le SAKK est une plaque tournante importante entre la science et la recherche, les patients et l'industrie. Nous sommes engagés dans la recherche clinique sur le cancer centrée sur le patient.

Qu'y a-t-il d'extraordinaire dans votre projet, à quelle question scientifique avez-vous répondu?

Que peuvent espérer les patients?

Le cancer de la prostate est la tumeur maligne la plus répandue chez l'homme, avec environ 1,4 million de nouveaux cas et 375 000 décès chaque année. Cette situation pèse lourdement sur les ressources en matière de soins de santé, les cas prévus devant doubler d'ici 2040. En 1941, Huggins et Hodges ont réalisé que le cancer de la prostate réagissait à la manipulation des androgènes, une avancée dans le traitement du cancer de la prostate récompensée par le prix Nobel en 1966. Depuis lors, le traitement par suppression androgénique (ADT), via la castration chirurgicale ou encore les agonistes ou antagonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH), a été la norme en termes de soins, offrant une survie médiane < 4 ans. Les nouveaux médicaments, l'ADT plus puissant, la chimiothérapie, le Lu-PSMA ou les inhibiteurs de la PARP ont permis d'améliorer la survie, mais ne peuvent toujours pas guérir la maladie et ont de sévères effets secondaires à l'origine de coûts financiers élevés.



Ce qui a été ignoré depuis 1941 par la plupart des chercheurs, c'est que non seulement la castration, mais aussi la testostérone à haute dose peuvent être utilisées pour traiter le cancer de la prostate. Des chercheurs de Johns Hopkins ont démontré dans le cadre de plusieurs études que le concept consistant à administrer de fortes doses de testostérone fonctionne et permet d'améliorer la qualité de vie, le principal effet secondaire étant la polyglobulie. Il s'agit d'un état dans lequel l'organisme produit trop de globules rouges, à l'instar des athlètes qui ont recours au dopage illégal pour améliorer leurs performances, car les globules rouges supplémentaires peuvent améliorer l'endurance et la force. Des études antérieures ont suggéré que la testostérone déclenche la génération de cassures du double brin d'ADN et entraîne la mort des cellules cancéreuses de la prostate. En outre, il a été démontré que la testostérone modifie les gènes associés à la réparation de l'ADN. En discutant avec le professeur Theurillat (Institut de recherche en oncologie de l'Università della Svizzera italiana), nous avons réalisé que des doses plus élevées de testostérone pourraient être plus efficaces, et nous avons interrogé la littérature concernant les dosages sûrs. J'ai commencé à creuser cette idée il y a 7 ans, mais je n'ai pu obtenir aucun financement car aucune entreprise pharmaceutique n'était intéressée, même après de nombreuses modifications du protocole d'étude.

Mon idée la plus récente était l'administration simultanée de testostérone et d'un inhibiteur sélectif de la PARP1, qui est la classe la plus récente d'inhibiteurs de la PARP présentant moins d'effets secondaires. Cependant, cette nouvelle classe entraîne souvent une anémie; mais n'oubliez pas que la testostérone entraîne le contraire de l'anémie, à savoir la polyglobulie. Par conséquent, les effets secondaires les plus fréquents de la testostérone et des inhibiteurs de la PARP s'équilibreraient. Il est intéressant de noter que l'association d'inhibiteurs de la PARP et de testostérone peut non seulement atténuer les effets secondaires, mais aussi avoir un effet synergique car les deux médicaments ciblent le mécanisme de réparation de l'ADN, ce qui nous permet d'espérer des réponses au traitement meilleures et plus longues. Enfin, une augmentation de la testostérone peut améliorer l'humeur, favoriser la fonction sexuelle, améliorer l'image corporelle, la masse musculaire, diminuer la masse grasseuse et atténuer de nombreux autres effets secondaires liés à la castration. L'état des hommes concernés est susceptible de s'améliorer avec des effets secondaires très limités, de sorte que les patients peuvent vivre leur vie comme ils l'entendent, assister à des fêtes d'anniversaire, à des mariages, partir en vacances ou profiter d'autres joies de la vie.

Pouvez-vous nous donner un bref aperçu de votre étude?

Nous invitons 53 hommes à être traités par de la testostérone administrée toutes les 2 semaines par voie intramusculaire et un inhibiteur de la PARP1 administré tous les jours pendant 12 semaines. Des visites cliniques et de laboratoire sont prévues toutes les 2 semaines. À 12 semaines, nous mesurons l'antigène prostatique spécifique (PSA) et effectuons des examens d'imagerie. Si les patients ne présentent pas d'événements indésirables ni de progression clinique, ce cycle peut être répété.

Qu'espérez-vous en retirer pour la recherche sur le cancer?



L'association de doses plus élevées de testostérone et de l'inhibition de la PARP1 est une nouveauté, et il reste à étudier l'efficacité ainsi que la réponse aux lignes de traitement suivantes, mais aussi la qualité de vie et les nouveaux biomarqueurs.

Parlez-nous brièvement de vous, de ce que vous faisiez avant de remporter le SAKK Network Trial Award et de votre carrière.

J'ai étudié la médecine à Zurich dans le but, au départ, de devenir médecin généraliste. J'ai choisi de faire une thèse en urologie pour apprendre à gérer les problèmes urinaires à un stade précoce, car ils sont fréquents au sein de la population vieillissante. Travailler avec le Professeur Tullio Sulser, le Docteur Thomas Hermanns, privat-docent, le Professeur Johann Steurer et le Professeur Jörg Beyer a éveillé ma passion pour la recherche clinique. Afin d'améliorer mes compétences en matière de recherche parallèlement à mon assistanat, j'ai obtenu un Master en santé publique (*Master of Public Health*) à la *Harvard School of Public Health*. J'ai ensuite effectué un stage en chirurgie à Manchester, au Royaume-Uni. À cet égard, je remercie aussi la Prof. Silke Gillissen de m'avoir mis en contact avec le Prof. Noel Clarke. Je considère en effet qu'il est l'un des médecins spécialisés dans la chirurgie ouverte et l'un des universitaires les plus talentueux à ce jour dans le domaine de l'urologie.

En 2021, j'ai eu la chance d'obtenir un poste dans le service du Prof. Agostino Mattei à Lucerne. Selon moi, le professeur Mattei est l'un des médecins spécialisés dans la chirurgie robotique les plus talentueux, et il m'a offert deux années supplémentaires de formation intense. L'équipe du service d'urologie de Lucerne m'a apporté un incroyable soutien dans mes projets de recherche, en s'occupant toujours des patients lorsque j'assistais à des conférences pour échanger de nouvelles idées.

Quelle était votre intention en participant au SAKK Network Trial Award? L'ensemble du projet ne résulte généralement pas du travail d'un individu, c'est plutôt le fruit d'un travail d'équipe. Que pouvez-vous nous dire à ce sujet?

J'ai commencé à travailler sur cette proposition il y a sept ans et j'ai discuté des médicaments et de la conception de l'étude avec des dizaines de personnes en de nombreux endroits, en me heurtant à de multiples refus. J'ai vécu un moment mémorable lors du cours de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) sur les méthodes de recherche clinique sur le cancer, où le Prof. Johann de Bono, l'un des plus brillants spécialistes de la recherche translationnelle sur le cancer de la prostate, m'a traité d'«urologue fou» en raison de mon idée d'administrer de la testostérone au lieu de recourir à une nouvelle castration. Malgré cela, il a vivement soutenu le concept.

Je suis particulièrement reconnaissant envers le Prof. Richard Cathomas et le Dr Aurelius Omlin, privat-docent, qui étaient les présidents du groupe génito-urinaire, de m'avoir permis de présenter mon idée de recherche à plusieurs reprises lors des réunions du groupe SAKK et de m'avoir aidé à modifier ma proposition à de multiples reprises. Je tiens également à exprimer toute ma gratitude à la présidente actuelle,



la Dre Ursula Vogl, et à son vice-président, le Dr Alexandros Papachristofilou, privat-docent, qui ont appuyé ma candidature pour le prix et contribueront à la mise en œuvre de ce projet.

Au sein de notre établissement, l'Hôpital cantonal de Lucerne, la collaboration interdisciplinaire est très fructueuse, non seulement du fait de l'expertise médicale, mais aussi de l'amitié et du plaisir que nous avons à travailler ensemble et à nous lancer des défis sur les nouvelles options de traitement possibles pour les patients. Je tiens à remercier le Dr Philipp Niederberger, le Dr Winfried Arnold, la Dre Friederike Elsinger et le Dr Wilhelm Nimphius, qui forment, entre autres, une formidable équipe de spécialistes du système uro-génital.

Qu'est-ce que le prix vous permet d'accomplir?

Notre projet n'est pas encore entièrement financé, j'espère donc qu'un philanthrope ou un autre organisme de financement se montrera désormais plus intéressé à l'idée de soutenir notre approche non conventionnelle. Personnellement, cela conforte ma position de clinicien et de chercheur au sein de la communauté. J'espère que cette histoire motivera les étudiants en médecine, les assistants et jeunes professeurs assistants et leur montrera que certaines idées ont besoin de plus de sept ans pour se développer. Il faut trouver le bon moment pour déposer une nouvelle candidature, mais l'effort est payant au bout du compte.

Chaque question à laquelle la science apporte une réponse soulève plusieurs autres questions.

Quelle est la prochaine question sur laquelle vous vous pencherez et où cela vous mènera-t-il?

Vous avez déjà une idée?

Comme pour la plupart des médicaments anticancéreux, seule une partie des patients y répondra. Notre objectif est d'étudier si nous pouvons trouver des variables prédictives afin qu'à l'avenir, nous n'administrions l'association de testostérone et d'inhibiteurs de la PARP qu'aux hommes qui sont très susceptibles de présenter une réponse à ce traitement. En outre, une utilisation séquencée de la testostérone et de la castration pourrait retarder davantage la progression du cancer.

Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé et pour vos réponses éclairées.

L'équipe lauréate

Prof Christian Fankhauser, MD, MPH
Spécialiste FMH en urologie, formation spécialisée en urologie opératoire
Service d'urologie, Hôpital cantonal de Lucerne

L'équipe a été soutenue par le *SAKK Project Group Urogenital*



Titre du projet: *A phase II trial of High-dose Androgen Therapy (HAT) and PARP-inhibition in castration-resistant prostate cancer patients progressing after novel androgen therapy (ISOTONIC)* [Étude de phase II sur l'androgénothérapie à haute dose (HAT) et l'inhibition de la PARP chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et progressant après une nouvelle androgénothérapie (ISOTONIC)]