

Complications de l'hormonothérapie anti-androgénique du cancer de la prostate

Imad Ziouziou, MD ; Tariq Karmouni, MD ; Khalid El Khader, MD ; Abdellatif Koutani, MD ; Ahmed Iben Attya Andaloussi, MD

Service d'urologie B, CHU Ibn Sina, Rabat, Morocco

Cite as: *Can Urol Assoc J* 2014;8(3-4):e159-62. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.1608>
Published online March 11, 2014.

Résumé

Les effets indésirables de l'hormonothérapie anti-androgénique (HAA) dans le traitement du cancer de la prostate sont attribuables à la carence d'androgènes. L'HAA entraîne le syndrome de castration, qui se caractérise par une diminution de la libido, la dysfonction érectile, l'asthénie, des bouffées de chaleur, la diminution des capacités intellectuelles et la dépression. Il en résulte également une augmentation de la graisse abdominale, ce qui favorise l'insulinorésistance et le diabète. La perte de la densité minérale osseuse secondaire à l'HAA entraîne un risque fracturaire accru. Il existe de plus un risque cardiovasculaire important dû aux facteurs métaboliques. L'effet thérapeutique de l'HAA doit donc être soupesé en regard de la toxicité liée à l'hypogonadisme.

Introduction

Les androgènes et ses récepteurs jouent un rôle important dans la progression du cancer de la prostate. L'hormonothérapie anti-androgénique (HAA), soit la castration chimique (analogues de la LH-RH, ou *luteinizing hormone-releasing hormone*) ou chirurgicale (orchidectomie bilatérale), est le traitement principal du cancer de la prostate métastatique. Ce traitement est également indiqué en association avec la radiothérapie pour les formes localement avancées. Il est aussi de mise en cas de récurrence biologique, locale ou métastatique, et de contre-indication du traitement local à un stade localisé¹.

L'HAA réduit les niveaux sériques de la testostérone, qui passent d'un taux normal d'environ 500 à 600 ng/dl (17,3-20,8 nmol) à un taux de castration. Classiquement, la castration est considérée comme efficace si le taux de testostérone a été abaissé à un seuil de 50 ng/dl (soit 1,73 nmol/l) ou à une valeur inférieure à 5 % du taux normal^{2,3}.

La prescription de l'HAA a nettement augmenté aux États-Unis, où le tiers des deux millions de patients ayant un cancer de la prostate reçoivent ce traitement⁴. On assiste également à une forte augmentation de l'utilisation de l'HAA pour traiter les formes localisées de cancer de la prostate⁵. La médiane de survie est de 16 ans chez les patients ayant connu une récurrence après prostatectomie radicale⁶. Le taux de survie est de 80 % 10 ans après la récurrence si le temps de dédoublement du PSA est égal ou supérieur à 6 mois⁷. La médiane de survie est de 10 ans chez les patients atteints de formes localement avancées et non candidats à un traitement radical⁸. Cela conduit à une augmentation de la durée d'exposition à l'HAA, à ses effets indésirables et à ses complications.

Or, l'effet thérapeutique de l'HAA doit être soupesé en regard de la toxicité liée à l'hypogonadisme. Dans le présent article, nous présentons, par l'entremise d'une revue de la littérature, les effets indésirables et les complications de l'HAA, notamment sur les plans métabolique, cardiovasculaire et osseux.

Complications métaboliques de l'hormonothérapie anti-androgénique

La baisse de la testostérone, même à des niveaux modérés, est associée au diabète de type 2, à l'obésité et à la dyslipidémie⁹. Par conséquent, les patients recevant l'HAA qui ont de très faibles niveaux de testostérone courent un risque accru de développer des complications métaboliques¹⁰.

Les modifications de la composition corporelle, en particulier l'augmentation du tissu adipeux viscéral, sont responsables de l'insulino-résistance¹¹. L'HAA augmente de 10 % la masse grasse et diminue de 3 % la masse maigre du corps¹². Smith et coll. ont signalé, dans une étude prospective portant sur 25 patients non diabétiques ayant eu un cancer de la prostate localement avancé ou récidivant

et recevant un blocage androgénique complet, une nette augmentation de la masse adipeuse et des niveaux d'adiponectine, ainsi qu'une diminution de la sensibilité à l'insuline après 12 mois de traitement¹³.

En fait, les changements dans la composition corporelle induits par l'HAA sont associés à une augmentation de 26 % à 65 % des niveaux d'insuline^{4,12}. Ces changements apparaissent pendant les trois premiers mois de traitement par l'HAA. Plusieurs études ont démontré que l'HAA est associée à un risque accru de diabète de l'ordre de 30 % à 40 %¹⁴. Dans le cadre d'une étude, on a estimé que le traitement de 100 hommes par l'HAA pendant 1 an était responsable de l'apparition de 7 cas de diabète¹⁵.

Complications cardiovasculaires

Bien qu'il existe des preuves convaincantes voulant que l'HAA agisse sur les facteurs de risque cardiovasculaires (insulinorésistance, hypertriglycéridémie et obésité), des études rétrospectives à grande échelle et des essais à répartition aléatoire ont donné lieu à des résultats contradictoires quant à ses effets cardiaques¹⁶.

Il existe une hausse modérée du risque relatif d'accidents cardiovasculaires de l'ordre de 10 % à 30 % ; le nombre de cas supplémentaires d'accidents cardiovasculaires par tranche de 1 000 hommes recevant l'HAA est estimé à de 5 à 10 cas par année¹⁷.

Les principaux facteurs de risque de développer des complications cardiovasculaires sont l'âge¹⁸ et les comorbidités cardiovasculaires¹⁹.

Une revue systématique d'études portant sur 80 000 patients atteints de cancer de la prostate a permis de constater que l'HAA est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire estimée à 17 %¹⁴.

Cependant, il est difficile de tirer des conclusions de ces études non aléatoires ayant une courte période de suivi et portant sur un nombre limité d'accidents cardiovasculaires¹⁰. En effet, quatre essais cliniques à répartition aléatoire n'ont permis d'établir aucune corrélation entre l'HAA et la mortalité cardiovasculaire¹⁷.

Une méta-analyse récente de 8 essais prospectifs à répartition aléatoire portant sur la mortalité cardiovasculaire chez 4 141 patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique n'a révélé aucune différence notable entre le taux de mortalité cardiovasculaire des patients recevant l'HAA et celui des patients du groupe-témoin²⁰. Des études prospectives évaluant en premier lieu les accidents cardiovasculaires sont encore nécessaires.

Complications osseuses

L'hypogonadisme est associé à une perte de densité minérale osseuse et à une augmentation du risque de fractures.

Il s'agit d'une des causes les plus fréquentes d'ostéoporose chez l'homme, mis à part l'alcoolisme et la corticothérapie. Les fractures de la hanche chez l'homme représentent le tiers de toutes les fractures de la hanche dans le monde.

Comparativement aux femmes, les hommes qui souffrent d'une fracture de la hanche risquent davantage de décéder durant l'année et ont moins de chances de retrouver un mode de vie autonome²¹.

Par conséquent, l'ostéoporose et les fractures peuvent s'avérer une cause importante de morbidité et de mortalité chez l'homme. L'HAA entraîne une perte rapide de densité minérale osseuse dans les 6 à 12 premiers mois de traitement, perte qui se poursuit ensuite à un rythme plus lent.

Outre ces effets directs sur la densité minérale osseuse, l'incidence de l'HAA sur la masse corporelle maigre et la force musculaire contribue aussi au risque de chute et de fracture. Dans une étude communautaire rétrospective portant sur plus de 50 000 patients atteints d'un cancer de la prostate, l'incidence de fractures, 5 ans après le diagnostic, était plus importante dans le groupe de patients traités par l'HAA que dans le groupe de patients non traités par l'HAA (19,4 % contre 12,6 %) ²¹. Le taux de mortalité chez les patients ayant subi une fracture était deux fois plus élevé que chez les patients n'ayant pas subi de fracture²². L'âge du patient et la durée de l'HAA sont les principaux facteurs de risque de fracture²³.

Effets indésirables généraux, constitutionnels et sexuels

Dans les études communautaires non aléatoires portant sur des patients atteints d'un cancer de la prostate, le recours à l'HAA a toujours été associé à de moins bons indices relatifs à l'état de santé physique et mental²⁴. Les différences d'âge, l'avancement de la maladie et la présence de comorbidités peuvent expliquer en partie les variations d'ordre cognitif et émotionnel entre les hommes recevant l'HAA et ceux ne la recevant pas²⁵. Cependant, les hommes atteints de cancer de la prostate sont à risque pour la dépression et le déclin cognitif. L'asthénie est fréquente chez les patients recevant l'HAA. Elle est due à des facteurs neurophysiologiques, mais aussi à la sarcopénie et à l'anémie liée à l'action anabolisante de la testostérone²⁶.

L'hémoglobine diminue d'environ 1 à 2 g/dl pendant les 6 premiers mois de traitement par l'HAA. Une anémie importante devrait toutefois être étudiée de manière appropriée et ne pas être uniquement attribuée à l'HAA.

Des bouffées de chaleur sont ressenties par de 50 % à 80 % des patients recevant l'HAA. Elles altèrent la qualité de vie de plus de 50 % des hommes recevant l'HAA²⁷. La dysfonction érectile est presque constante chez les hommes recevant l'HAA, puisque moins de 20 % des patients maintiennent une activité sexuelle²⁸. Les autres effets secondaires de l'HAA comprennent notamment la gynécomastie, la

diminution de la taille des testicules et du pénis ainsi que la perte des poils du corps²⁹. L'ensemble des complications de l'HAA sont résumées dans le tableau 1.

Conduite pratique préventive

Il faut entreprendre une évaluation sur le terrain avant de prescrire l'HAA à un patient ayant un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Cette évaluation doit commencer par la recherche d'éventuels antécédents cardiovasculaires, de dyslipidémie, d'obésité, de tabagisme, d'alcoolisme et d'ostéoporose (antécédents personnels ou familiaux).

L'examen physique doit préciser l'indice de masse corporelle et la pression artérielle. Un bilan biologique doit être exigé et inclure la glycémie à jeun, le bilan lipidique, l'hémoglobine glyquée HbA1c, la calcémie, la phosphorémie et le dosage de la vitamine D. Ce bilan biologique doit être refait annuellement.

De plus, il est impératif d'évaluer le risque d'ostéoporose et de fractures. Cela est possible grâce à un outil en ligne : le World Health Organization's Fracture Risk Assessment, ou FRAX, qui prend en compte l'âge, l'indice de masse corporelle et d'autres facteurs de risque cliniques. Le FRAX permet de calculer, sur un horizon de 10 ans, le risque de fracture de la hanche et de fracture majeure liée à l'ostéoporose. L'ostéodensitométrie DXA, ou « Dual-energy X-ray absorptiometry », est recommandée avant le début d'une HAA de longue échéance. Elle doit être refaite après un an.

Les conseils hygiéno-diététiques et la pratique de l'exercice physique sont très importants, mais probablement insuffisants chez les patients à haut risque fracturaire. Ces mesures comprennent notamment :

- l'arrêt du tabac et de l'alcool ;
- des exercices de résistance ;
- la supplémentation quotidienne en calcium (1200-1500 mg/jour) et en vitamine D (400-600 UI/jour).

Les solutions de thérapie ciblée de l'os comprennent les bisphosphonates (pamidronate, acide zolédronique [4 mg par voie intraveineuse], alendronat, risédronate), le denosumab – un inhibiteur de RANK (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), un ligand intervenant dans le métabolisme osseux en activant les ostéoclastes, dont la dose recommandée est de 120 mg par voie sous-cutanée³⁰ – et les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (raloxifène, torémifène). Ces traitements médicaux entraînent une augmentation de la densité osseuse et une baisse des marqueurs de renouvellement osseux chez les hommes traités par l'HAA. On a observé une diminution du risque de fracture seulement dans le cadre d'essais portant sur le denosumab et le torémifène^{31,32}.

Une amélioration du mode de vie devrait être instituée dès le début de l'HAA, en favorisant l'activité physique pour

Tableau 1. Effets indésirables de l'HAA

Métaboliques⁹⁻¹³ et cardiovasculaires^{14,17}
Augmentation de la masse grasse
Augmentation de la résistance à l'insuline – apparition de diabète
Détérioration du contrôle glycémique en cas de diabète préexistant
Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie
Augmentation possible des accidents cardiovasculaires
Musculo-squelettiques^{21,22}
Perte de la densité minérale osseuse
Fracture de traumatisme minime (hanche, colonne vertébrale, autres sites périphériques)
Sarcopénie
Généraux et constitutionnels²⁷
Neurophysiologiques (dépression, diminution des capacités intellectuelles) ²⁴
Fatigue ²⁶
Anémie ²⁶
Bouffées de chaleur ²⁷
Sexuels^{28,29}
Dysfonction érectile
Gynécomastie
Diminution de la taille des testicules et du pénis
Perte de poils

prévenir le gain de poids et la résistance à l'insuline. Le profil lipidique doit être surveillé en prévision d'une augmentation des triglycérides, du cholestérol total et du LDL. Les patients diabétiques nécessitent une surveillance plus rigoureuse afin de maintenir un équilibre glycémique et des valeurs optimales de l'HbA1c.

Les bouffées de chaleur peuvent être traitées par la venlafaxine à faible dose ou un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine. Dans le cadre d'essais non contrôlés, 50 % des patients ont vu leur état s'améliorer avec ces agents. Cependant, les traitements hormonaux (acétate de médroxyprogestérone ou acétate de cyprotérone) sont plus efficaces²⁷.

Sur le plan sexuel, les hommes et leurs partenaires devraient être informés et conseillés avant le début de l'HAA. L'administration d'un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5 peut être tentée, mais son efficacité est limitée³³. D'autres solutions peuvent être proposées, comme les injections intracaverneuses et les implants pénien. L'HAA intermittente peut diminuer certains effets indésirables en permettant des périodes sans traitement. Cette approche intermittente peut être utilisée chez certains patients sélectionnés.

L'essai à répartition aléatoire NCIC CTG PR7 (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group PR7) a porté sur 386 patients ayant connu une récurrence biologique après radiothérapie immédiate ou de sauvetage et sans métastases. Ces patients ont été répartis dans deux groupes : HAA continue et HAA intermittente. Des différences ont été observées en faveur de l'HAA intermittente à plusieurs égards : bouf-

fées de chaleur, activité sexuelle et tendance à l'amélioration de l'asthénie^{3,4}.

Conclusion

Les effets de l'HAA sont reconnus essentiellement sur les plans métabolique, cardiovasculaire et osseux. Avant le début du traitement, tous les patients doivent en être informés. Il faut également tenir compte de ces effets avant de prendre une décision thérapeutique, particulièrement dans le cas des hommes à risque élevé d'événements cardiovasculaires ou de fractures. La prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate recevant l'HAA devrait consister en une approche pluridisciplinaire et adaptée au cas par cas.

Competing interests: Dr. Ziouziou, Dr. Karmouni, Dr. El Khader, Dr. Koutani and Dr. Andaloussi all declare no competing financial or personal interests.

This paper has been peer-reviewed.

Références

- De La Taille A. Circumstances of prescription of hormone therapy for patients with prostate cancer. *Prog Urol* 2009;19:313-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2009.01.009>
- Nishiyama T. Serum testosterone levels after medical or surgical androgen deprivation: A comprehensive review of the literature. *Urol Oncol* 2013;pii: S1078-1439(13)00172-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.03.007>
- Hamilton EJ, Ghasem-Zadeh A, Gianatti E, et al. Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E456-63. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0902>
- Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2042-9. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2595>
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer* 2005;103:1615-24. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20955>
- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.4.433>
- Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299:2760-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.23.2760>
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868-76. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7423>
- Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1834-40. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2177>
- Grossmann M, Zajac JD. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: How should the side effects be monitored and treated? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:289-93. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03939.x>
- Grossmann M, Gianatti EJ, Zajac JD. Testosterone and type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:247-56. <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e32833919cf>
- Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: New concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:247-54. <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e32814db88c>
- Smith MR, Lee H, Fallon MA, et al. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology* 2008;71:318-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urol.2007.08.035>
- Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer* 2009;115:2388-99. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24283>
- Keating NL, O'Malley A, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: Observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39-46. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djp404>
- Collins L, Mohammed N, Ahmad T, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: implications for cardiometabolic clinical care. *J Endocrinol Invest* 2012;35:332-9.
- Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: A science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: Endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin* 2010;60:194-201. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20061>
- D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420-5. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3369>
- Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, et al. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009;302:866-73. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1137>
- Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-66. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1745>
- Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474-82. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp0707217>
- Beebe-Dimmer JL, Cetin K, Shahinian V, et al. Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:70-8. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2258>
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-64. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041943>
- Smith DP, King MT, Egger S, et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: Population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b4817. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4817>
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:465-71.
- Handelsman DJ, Zajac JD. Androgen deficiency and replacement therapy in men. *Med J Aust* 2004;180:529-35.
- Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: A double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:147-54. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70338-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70338-9)
- Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3750-7.
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-44. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.2.238>
- Saad F, Hotte S, Catton C, et al. CUA-CUOG guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC): 2013 update. *Can Urol Assoc J* 2013;7:213-7. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1542>
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>
- Smith MR, Morton RA, Barnette KG, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2010;184:1316-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.022>
- Teloken PE, Ohebsshalom M, Mohideen N, et al. Analysis of the impact of androgen deprivation therapy on sildenafil citrate response following radiation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2007;178:2521-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.007>
- Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1201546>

Correspondence: Dr. Imad Ziouziou, Service d'urologie B, CHU Ibn Sina, Rabat, Morocco; imadziouziou@hotmail.com