Progrès en urologie (2012) **22**, 881—885

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate

Hormone replacement therapy in prostate cancer: Side effects and their management

R. Bonniol[a,b], **M.-O. Timsit**[a,*,b]

[a] *Service d'urologie HEGP—Necker, AP—HP, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France*
[b] *Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75006 Paris, France*

Reçu le 22 avril 2012 ; accepté le 23 avril 2012

Résumé L'hormonothérapie dans le cancer de prostate est une suppression androgénique. Cette suppression entraîne des effets indésirables qui sont bien connus. Les effets secondaires les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, les troubles de l'érection et les troubles de la libido. Ces complications ont un impact fort sur la qualité de vie du patient. Les autres effets secondaires sont plus rares mais ont un pronostic plus grave car ils ont un impact sur l'espérance de vie du patient. Ces effets secondaires sont principalement le syndrome métabolique et l'ostéopénie. Le syndrome métabolique se traduit par des troubles lipidiques et une résistance à l'insuline. Les patients doivent avoir un bilan particulier lors de l'initiation du traitement et lors de la surveillance. Le dépistage de ces effets secondaires et leur prise en charge spécifique doivent être au cœur de la surveillance des patients sous hormonothérapie prolongée.
© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Hormone replacement therapy in prostate cancer is androgen deprivation. This deprivation causes side effects that are well known. The most frequent complications are hot flashes, erectile dysfunction and libido disorders. These complications have a strong impact on the quality of life of the patient. The other side effects, namely metabolic syndrome and osteopenia, are less frequent, but have a worse prognosis due to their significant impact on

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : marc-olivier.timsit@egp.aphp.fr (M.-O. Timsit).

1166-7087/$ — see front matter © 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2012.04.017

patients' survival. The metabolic syndrome results in dyslipidaemia and insulin resistance. Patients under hormone therapy must have an initial evaluation and a subsequent close monitoring. Screening for these side effects and their specific management must be essential during the monitoring of long-term hormone therapy.
© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'hormonothérapie est le traitement de référence des cancers de prostate au stade métastatique. Ce traitement est également utilisé dans certains cas de cancer de prostate au stade localisé en association à de la radiothérapie. Cette hormonothérapie a pour but une suppression androgénique, ce qui entraîne une diminution du taux de testostérone sérique. Celle-ci se fait soit avec une castration chirurgicale par la pulpectomie, soit avec une castration chimique (Fig. 1) par injection d'analogue de la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH) ou d'un antagoniste de la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH). Cette hormonothérapie est un traitement palliatif, l'objectif n'est pas de guérir le patient de son cancer de prostate, mais de différer pour un temps la progression de la maladie. Le traitement hormonal est donc un traitement qui se prend sur du long terme et ainsi expose les patients à des effets secondaires (Tableau 1). La prévention et le traitement de ces effets indésirables sont des éléments primordiaux pour améliorer la qualité de vie des patients, assurer une bonne observance du traitement et prévenir la survenue de complications graves (Fig. 2).

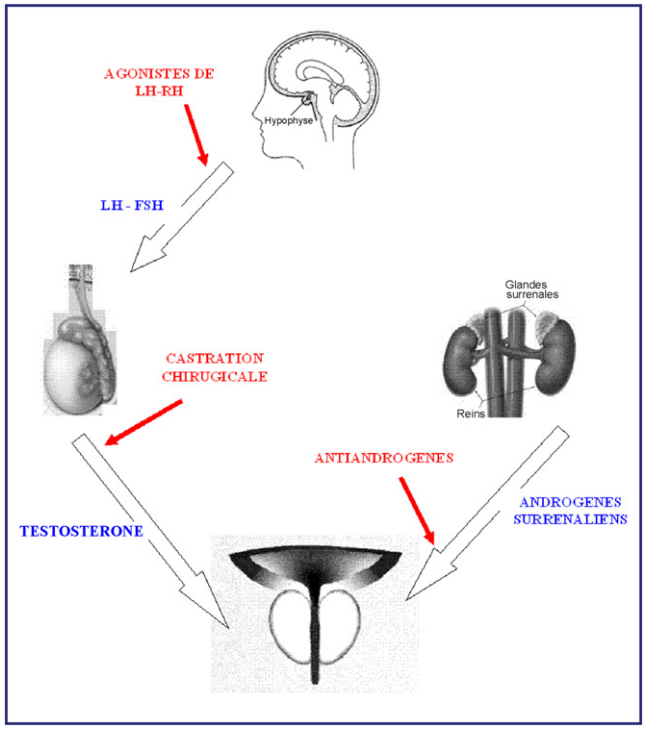

Figure 1. Niveaux d'action des différentes formes d'hormonothérapie. En rouge : actions inhibitrices.

Effets secondaires généraux de l'hormonothérapie

Effets secondaires précoces

Les bouffées de chaleur

L'hormonothérapie entraîne une instabilité vaso-motrice, ce qui provoque des bouffées de chaleur. Les patients ont une sensation de chaleur au niveau de la face et de la partie supérieure du tronc, associée à des rougeurs et des sueurs. Cela est dû à une vaso-dilation périphérique. Ces bouffées de chaleurs sont très fréquentes, elles surviennent chez 50 à 80 % des patients. Elles peuvent survenir plusieurs fois par jour, jusqu'à 20 à 30 fois pour les cas les plus sévères et peuvent être déclenchées par de simples gestes du quotidien. Ces bouffées de chaleur ont un impact très important sur la qualité de vie du patient.

De nombreux traitements ont été utilisés pour diminuer les bouffées de chaleur. Les progestatifs ont été testés avec une bonne efficacité. L'acétate de cyprotérone et l'acétate de mégestrol sont utilisables par voie orale. Ces traitements permettraient d'améliorer environ 80 % des patients alors que le traitement placebo a montré une efficacité dans un peu plus de 30 % des cas. La médroxyprogestérone est administrable par voie intramusculaire et réduirait de 50 % la sévérité et le nombre de bouffées de chaleur chez 75 % des patients. Le veralipride doit être utilisé avec la plus grande prudence car il s'agit d'un authentique neuroleptique qui peut donc induire des troubles extrapyramidaux potentiellement sévères. Certains antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine sont également efficaces.

La durée du traitement est difficile à définir car elle varie en fonction des patients et de la persistance de leurs symptômes.

Les troubles de la sexualité

Les troubles de la sexualité sont de deux types : les troubles de la libido et les troubles de l'érection. La sexualité des

Tableau 1 Effets secondaires de l'hormonothérapie en fonction de leur délai d'apparition.

Hormonothérapie	
Effets secondaires précoces	Effets secondaires tardifs
Bouffées de chaleur	Ostéopénie
Troubles de l'érection	Syndrome métabolique
Troubles de la libido	Troubles de l'humeur
Anémie	Troubles cognitifs
Gynécomastie	

patients est fortement modifiée par l'introduction d'une hormonothérapie. Les patients et leurs partenaires doivent être prévenus du caractère quasi systématique de la survenue de ces troubles.

Les troubles de la libido se traduisent par une diminution du désir et de l'intérêt pour les rapports sexuels. Ils sont directement la conséquence de la déprivation androgénique.

Les troubles de l'érection entraînent une diminution de la qualité des érections que se soit en termes d'amplitude, de rigidité et/ou de durée. La fréquence des érections permettant un rapport diminue, impactant sur la qualité de vie des patients.

Pour diminuer les troubles de la sexualité liés à l'hormonothérapie, un traitement intermittent peut être mis en place chez les patients traités par agonistes de la LH-RH. Ainsi, la castration chimique est réalisée par intervalles, autorisant des périodes sans traitement de durée variable et accompagnées d'une ré-ascension inconstante de la libido et des performances érectiles. Ce traitement intermittent doit être proposé en évaluant au cas par cas la balance bénéfice (diminution des effets secondaires)—risque (progression de la maladie néoplasique).

Par opposition à la castration chirurgicale ou chimique par analogues de la LHRH (ou antagoniste de la GnRH), le traitement par anti-androgène est accompagné de moins de troubles de l'érection et de la libido.

La prise en charge des troubles de la sexualité liée à l'hormonothérapie n'est pas spécifique. Les traitements disponibles pour lutter contre les troubles de l'érection sont nombreux. Les traitements médicamenteux oraux avec les inhibiteurs de la phospho-diestérase de type 5 (IPDE-5) sont modérément efficaces. Il faut parfois y associer les injections intracaverneuses de prostaglandines pour avoir une efficacité satisfaisante.

Les traitements sont à adapter aux demandes des patients.

L'anémie

L'anémie est un risque fréquent et précoce chez les patients traités par analogue de la LH-RH. L'anémie peut survenir dès le premier mois de traitement.

Cette anémie entraîne une fatigue, ce qui altère la qualité de vie des patients. L'anémie peut être facilement corrigée avec des transfusions de culots globulaires ou par l'utilisation d'érythropoïétine recombinante.

La gynécomastie

Il s'agit d'une complication fréquente de l'hormonothérapie, surtout avec le bicalutamide. On note 3 à 5 % de gynécomastie avec la castration chirurgicale ou chimique. En dehors de l'aspect esthétique qui peut être déconcertant pour le patient, la gynécomastie peut être associée à des douleurs plus ou moins importantes.

Il n'y a pas de traitement préventif de la gynécomastie. On peut utiliser des anti-estrogènes lorsqu'il y a l'apparition d'une gynécomastie gênante ou douloureuse. L'anti-estrogène le plus utilisé et le plus efficace est le tamoxifène.

Le recours à la chirurgie peut être nécessaire pour les gynécomasties réfractaires au traitement médicamenteux, mais les indications sont rares.

Effets secondaires tardifs

L'ostéopénie

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'homéostasie osseuse. Ainsi la suppression androgénique entraîne une perte de densité minérale osseuse. Cette perte de densité osseuse est cinq à dix fois plus importante chez les patients porteurs d'un cancer de prostate traités par hormonothérapie que chez les patients porteurs d'un cancer de prostate sans suppression androgénique.

Cette ostéopénie est précoce, dès la première année de traitement. La complication de cette ostéopénie est le risque fracturaire. On considère que l'ostéopénie augmente de 45 % le risque fracturaire. Le risque de fracture de hanche est évalué à 5 % et à 20 % après cinq et dix ans de traitement hormonal.

Le traitement de l'ostéopénie est avant tout sa prévention. Les règles hygiénodiététiques sont primordiales avec l'arrêt du tabagisme, la pratique d'une activité physique régulière (avec exercice contre résistance) et la modération de la consommation d'alcool. Il faut également assurer un apport en calcium (entre 1200 et 1500 mg/j) et en vitamine D (entre 400 et 800 UI/j).

On peut proposer la réalisation d'une ostéodensitométrie lors de la mise en route d'un traitement par analogues de la LH-RH. Cet examen va permettre de dépister des patients avec des risques élevés de fractures pathologiques. Cet examen reste optionnel car la mise en place de la prévention primaire doit être systématique.

Une fois l'ostéopénie installée, on peut proposer un traitement par biphosphonates (acide zolédronique) ou par un anticorps dirigé contre une protéine de signalisation (RANKL) impliquée dans le remodelage osseux. Ces traitements ont été initialement développés pour le traitement de l'ostéoporose.

Le syndrome métabolique

Le traitement hormonal entraîne un désordre métabolique avec une résistance à l'insuline, ce phénomène est très précoce. On constate donc une augmentation de l'insulinémie qui est réactionnelle à cette résistance et une augmentation de l'hémoglobine glyquée (comme dans le diabète de type 2).

Il existe une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse. Cette fonte musculaire s'associe d'une prise de poids d'environ 8 %. Ces modifications sont responsables d'une sensation de fatigue du patient et ainsi altèrent sa qualité de vie.

Le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants : obésité abdominale, hypertension artérielle, triglycérides supérieurs à 150 mg/dl, HDL-cholestérol inférieur à 140 mg/dl et glycémie à jeun supérieur à 1 g/l.

Les patients sous analogues de la LH-RH modifient leur profil lipidique dans le cadre du syndrome métabolique. Cette modification se traduit par une augmentation du cholestérol total des LDL-cholestérol et HDL-cholestérol et des

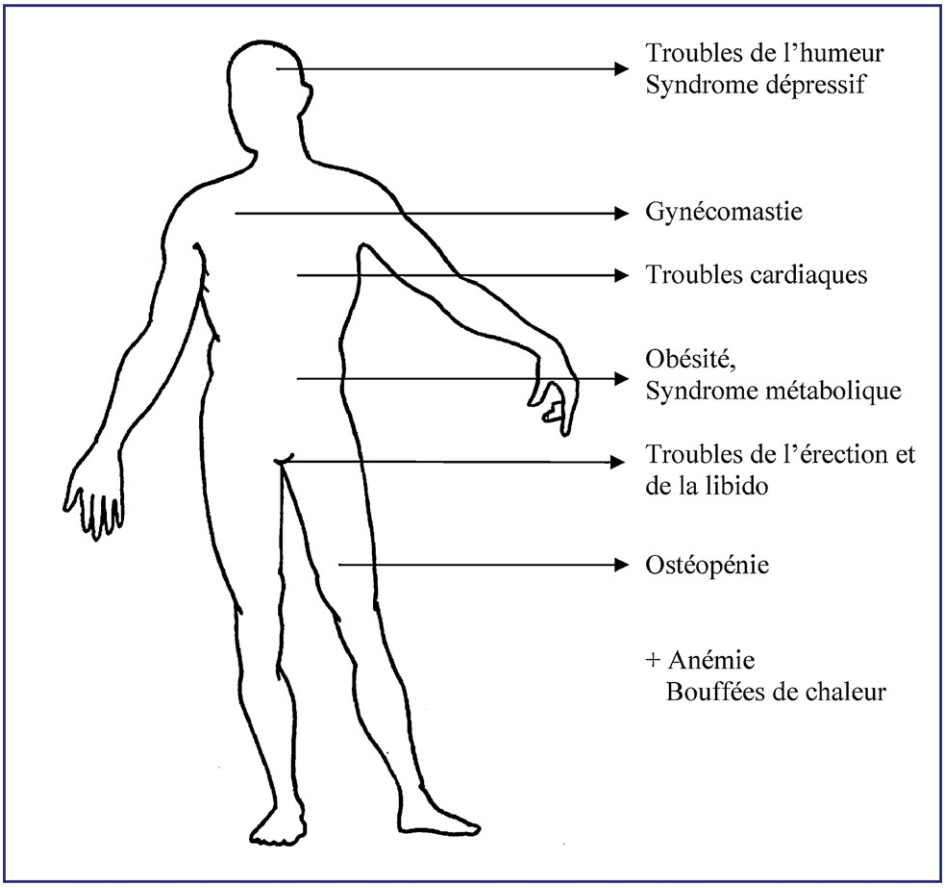

Figure 2. Effets secondaires de l'hormonothérapie.

triglycérides. Ces patients ont donc une augmentation du risque cardiovasculaire (sans impact démontré sur la mortalité).

Pour lutter contre cette augmentation du risque cardiovasculaire, il a été proposé de prescrire une statine aux patients sous hormonothérapie bien qu'aucun bénéfice n'ait pu être prouvé.

La prévention primaire est donc la seule prise en charge possible. Il faut rappeler aux patients les règles hygiénodiététiques consensuelles avec l'arrêt du tabagisme, la pratique d'une activité physique d'au moins 20 minutes par jour, la normalisation du poids et une alimentation variée et équilibrée.

Les troubles psychologiques

La suppression androgénique a un retentissement sur l'humeur. Certaines études ont montré que le taux de dépression était plus élevé chez les patients sous traitement hormonal par rapport à ceux sans traitement hormonal. De même, des troubles cognitifs ont été démontrés avec des modifications de l'attention, la mémoire et des processus mentaux complexes.

Le dépistage du syndrome dépressif est à réaliser chez les patients traités par hormonothérapie. Ces troubles psychiques sont également à mettre en rapport avec la réponse du patient face à l'annonce d'un diagnostic inquiétant (cancer métastatique) ou de l'évolution péjorative d'un cancer de prostate connu.

Le maintien des activités sociales et intellectuelles est primordial dans la prévention des troubles cognitifs et psychologiques.

Bilan à réaliser avant la mise en place d'une hormonothérapie

Le Tableau 2 représente les examens clinique et paraclinique d'une hormonothérapie.

Tableau 2 Bilan à réaliser avant le début de l'hormonothérapie.

Examen clinique	Recherche des facteurs de risques cardiovasculaires Recherche des facteurs de risques d'ostéoporose Poids—Taille Tension artérielle
Examen paraclinique	NFS Glycémie à jeun Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol, HDL, LDL) Si facteurs de risque d'ostéoporose : ostéodensitométrie

Effets secondaires liés au mode d'hormonothérapie

Effets secondaires liés à la castration chirurgicale

La castration chirurgicale peut se faire soit par orchidectomie bilatérale (exérèse des deux testicules) ou par pulpectomie bilatérale (exérèse de la pulpe testiculaire en laissant en place l'albuginée). Ces interventions se font le plus souvent sous anesthésie générale mais peuvent être réalisées sous anesthésie locale par infiltration du cordon.

Les complications sont rares, elles sont liées à la chirurgie. On retrouve surtout des hématomes ou des infections du site opératoire. Le risque de complications liées à l'anesthésie est à mettre en rapport avec l'âge du patient ou l'importance de ses comorbidités.

Effets secondaires liés à la castration chimique

La castration chimique se fait par injection le plus souvent d'agonistes de la LH-RH ou d'antagoniste de la GnRH. Ces injections sont réalisées par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Ces injections, en fonction des produits et des dosages, sont à renouveler tous les mois, tous les trois mois ou tous les six mois.

Les injections intramusculaires sont contre-indiquées chez les patients ayant des troubles de l'hémostase ou sous traitement anticoagulant. Les complications sont rares et se font au niveau des sites d'injection (hématomes, douleurs, infections). Certains produits nécessitent une préparation minutieuse pour que le produit soit bien homogène. Si cette préparation est mal faite ou si l'injection est trop rapide, le produit risque de ne pas être distribué de façon optimale. Les conséquences sont, d'une part, une mauvaise castration du patient et, d'autre part, l'apparition d'un kyste ou granulome sous-cutané douloureux. Pour que la pénétration du produit soit optimale, il faut que l'IDE masse le point d'injection de l'agoniste de la LHRH. En revanche, en raison de sa toxicité cutanée, l'antagoniste de la GnRH (dégarélix) doit être injecté en sous-cutané profond en évitant absolument le contact du produit avec la peau et en proscrivant le massage du point d'injection. Pour le confort du patient, il faut éviter les injections au niveau des zones de contact (plis ou vêtements). Comme pour toutes les injections, il faut respecter une asepsie rigoureuse et varier les sites d'injection.

Conclusion

La prise en charge des patients sous hormonothérapie doit être globale. Il faut optimiser la prise en charge des effets secondaires du traitement pour améliorer la qualité de vie des patients mais aussi pour que l'observance du patient soit optimale.

Le dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire et d'ostéopénie et primordial puisque la prévention primaire est la meilleure arme de l'arsenal thérapeutique pour lutter contre l'augmentation des risques liés à l'hormonothérapie. Les règles hygiénodiététiques avec la pratique d'une activité physique régulière, une alimentation équilibrée et variée, l'arrêt du tabac, une consommation modérée d'alcool sont primordiales. Les apports de calcium et de vitamine D doivent être quantifiés. Les activités intellectuelles et sociales doivent être encouragées. Ainsi les patients et leur entourage ont une part active dans la prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de la prostate.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.