

Hôpital Cochin — Paris
Clinique urologique (Directeur: Prof. A. Steg)

Cancer de la prostate: Effets métaboliques du bêta-estradiol par voie percutanée

par A. STEG, G. BENOIT, A. LIMOUZIN-LAMOTTE, J. MAHOUEAU, M. CAILLENS et D. RAICHVARG

L'intérêt du traitement œstrogénique dans le cancer de la prostate est discuté depuis la publication par les Vétérans d'accidents thrombo-emboliques provoqués par les œstrogènes de synthèse administrés per os. Le problème est donc de trouver de nouvelles modalités du traitement œstrogénique qui ne comportent pas les graves conséquences des œstrogènes de synthèse jusque-là utilisés.

Dans cette perspective, nous avons eu recours à un œstrogène naturel, le 17 bêta-estradiol, que nous avons administré par voie percutanée. L'hypothèse était que cette voie d'administration permettait d'éviter le métabolisme hépatique premier, qui serait responsable des modifications métaboliques des œstrogènes administrés per os.

Nous avons étudié l'effet de l'administration du 17 bêta-estradiol par voie percutanée chez 21 malades atteints de cancer prostatique.

MALADES ET MÉTHODES

Malades

Vingt et un malades jamais traités atteints de cancer prostatique confirmé histologiquement se répartissent en: 11 cancers stade B, 9 cancers stade C, 1 cancer stade D.

Méthodes

Le traitement a consisté en l'application de 17 bêta-estradiol sur la peau sus-pubienne le soir.

Nous avons comparé l'état métabolique de base avant traitement à l'état métabolique après trois mois d'utilisation quotidienne de 10 g de gel. Une telle dose contient 6 mg d'estradiol, ce qui, compte tenu du coefficient d'absorption, représente une posologie quotidienne de 600 µg d'estradiol.

Les prélèvements ont été réalisés le matin, douze heures après le dernier repas.

Nous avons étudié les variations de la créatinémie, des lipides totaux, du cholestérol, des triglycérides à l'auto-analyseur 2, des lipoprotéines de basse densité VLDL et LDL après élimination des chylomicrons par le jeûne, au moyen de tests turbidimétriques, l'estrone, l'estradiol, la testostérone par méthodes radio-immunologiques. L'étude du degré de signification a été réalisée par le test de Student.

RÉSULTATS

Tableau I. — *Dosages hormonaux avant et après 3 mois de traitement.*

<i>Hormone étudiée</i>	<i>Taux de base</i>	<i>6 mg/jour Estradiol 17 bêta percutané</i>	<i>Degré de signification</i>
Estrone (pg/ml)	37,6	150,9	P<0,01
Estradiol (pg/ml)	23,2	184,5	P<0,001
Testostérone (ng/ml)	3,4	1,0	P<0,001

Tableau II. — *Dosages biologiques avant et après traitement.*

Dosage	Taux de base	6 mg/jour Estradiol 17 bêta percutané	Degré de signification
Créatinémie (mg/ml)	11,3	10,8	N.S.
Lipides totaux (g/l)	6,42	7,23	N.S.
Cholestérol (g/l)	2,06	2,27	N.S.
Triglycérides (g/l)	1,20	1,19	N.S.
VLDL (USH)	7,6	7,1	N.S.
LDL (USH)	9,4	10,0	N.S.
Cholinestérase (UI/l)	4220	4360	N.S.

Tableau III. — *Variations du rapport estrone-estradiol après administration d'estradiol par voie buccale et cutanée.*

Rapport physiologique	1
Estradiol percutané	0,8

DISCUSSION

Aucun travail n'a été fait à notre connaissance sur l'administration des œstrogènes par voie percutanée dans le traitement du cancer de la prostate.

La première question a été de savoir si le 17 bêta-estradiol était absorbé chez l'homme comme chez la femme. Les résultats (tableau I) montrent que celui-ci est bien absorbé de manière significative. Le taux de testostérone plasmatique s'abaisse à 1 ng/ml en moyenne après l'administration de 6 mg de 17 bêta-estradiol. C'est ce taux que l'on cherche à obtenir avec l'administration de 3 mg de diéthylstilbestrol.

La deuxième question était de savoir si l'administration percutanée évitait un passage massif, premier dans le filtre hépatique comme cela est le cas lors de l'administration d'œstrogène par voie digestive. Ce métabolisme hépatique serait responsable des modifications métaboliques des triglycérides, cholestérol,

lipoprotéines, facteur de la coagulation que l'on observe avec les œstrogènes et les œstroprogestatifs administrés per os.

Le bilan lipidique ne montre pas (tableau II) de modification des lipides totaux, du cholestérol et des triglycérides. Il n'y a pas de modifications significatives des lipoprotéines de faible densité.

L'étude du rapport $\frac{E1}{E2} = 0,8$

(tableau III) confirme la faible transformation hépatique de l'estradiol en estrone. Ce rapport est proche du

rapport physiologique: $\frac{E1}{E2} = 1$

Ainsi l'absorption percutanée s'accompagnerait d'un métabolisme hépatique moins important évitant l'induction enzymatique dont peut témoigner l'augmentation de la gamma glutamyl transpeptidase, évitant également les modifications du taux des apoprotéines et des lipases hépatiques. La cholinestérase qui diminue sous œstroprogestatifs n'a pas varié.

CONCLUSION

Le 17 bêta-estradiol à la dose de 6 mg par jour a été administré par voie percutanée à 21 malades atteints de cancer prostatique. A cette dose le taux d'œstrogènes plasmatiques est augmenté de manière significative. Le taux de testostérone est abaissé à 1 ng/ml, taux habituellement recherché avec 3 mg de diéthylstilbestrol. A cette dose, il n'y a pas de modification significative des lipides, des lipoprotéines, de la cholinestérase.

L'intérêt de l'administration du 17 bêta-estradiol par voie percutanée mérite donc d'être signalé dans le traitement des cancers prostatiques hormonosensibles.

Il pourrait ainsi être utilisé quand les œstrogènes de synthèse sont contre-indiqués, en particulier en cas d'antécédents vasculaires ou thrombo-emboliques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Basdevant A., De Lignières B., Mauvais-Jarvis P.: *Perturbation du métabolisme lipidique et augmentation du risque vasculaire provoqués par les stéroïdes contraceptifs*. *Nouv. Presse Méd.*, 6: 1469-1472, 1977.
2. Bercovici J. P., Mauvais-Jarvis P.: *Bases physiologiques de l'hormonothérapie stéroïdienne par voie percutanée*. *Nouv. Presse Méd.*, 79: 1675, 1971.
3. Byar D. P.: *The veterans administration cooperative urological research group's study of cancer of the prostate*. *Cancer* 6: 32, 1127, 1973.
4. Castamier M., Scholler R.: *Dosage radio-immunologique de l'estrone et de l'estradiol 17 bêta-plasmatique*. *C. R. Hebd. Acad. Sci., Paris Série D*, 271: 1787-1789, 1970.
5. Cohn L.: *Symposium «Ménopause»*. Jérusalem, juin 1978.
6. Des Reumaux C., Tsumbu B. T., Fouichard J. C., Dewarilly P., Jaillard J., Seziele G.: *Analyse des lipoprotéines par électrophorèse sur gel de polyacrylamide et par précipitation fractionnée à l'aide de polyamicros et de détergents*. *Ann. Biol. Clin.*, 34: 309-316, 1976.
7. Donde U. M., Virkar K.: *Effect of contraceptive steroids on serum lipids*. *An. J. Obstet. Gynecol.* 7: 735-741, 1975.
8. Loeper J., Loeper M. J., Ohlgiesser C., De Lignières B., Mauvais-Jarvis P.: *Influence de l'œstrogénothérapie sur les triglycérides*. *Nouv. Presse Méd.*, 31: 2747-2750, 1977.
9. Martin J. V., Martin J. P.: *Enzyme induction as a possible cause of increased serum triglycerids after oral contraceptives*. *Lancet*, 22: 1107-1108, 1976.
10. Sotaniemi E. A., Konturi M. J.: *Serum lipids levels and thromboembolic complications during oestrogen therapy of prostatic cancer*. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 9: 89-93, 1975.
11. *Interactions of steroids and serum cholinesterase*. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 8, 51-57, 1973.
12. Valette A., Verine A., Salers P., Boyer J.: *Estrogen hormones and lipid metabolism effect of ethynyl estradiol on liver lipases*. *Endocrinology*, 101: 627-629, 1977.

Adresse:

Prof. A. Steg, Clinique urologique, Hôpital Cochin, 27 fg Saint-Jacques, F 75014 Paris CEDEX 14.