

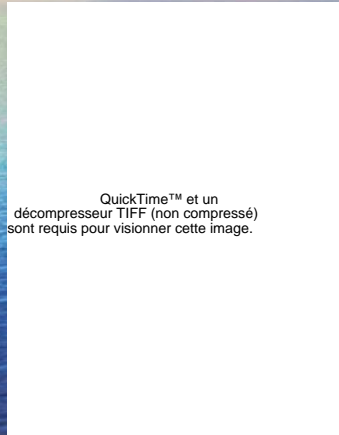
La testostérone chez l'homme ayant déjà eu un cancer de prostate.

Gilles Bellavance
C.H. Le Gardeur

Introduction

- Le cancer de la prostate est une entité clinique très prévalente.
- La morbidité et la mortalité du cancer de la prostate et de ses traitements sont très significatifs.
- Comment concilier les risques et les bénéfices de la testostérone chez ces patients?

Historique



Charles E Brown-Sequard
(1817-1894)

Physiologiste français ayant travaillé aux États-Unis, en France et en Angleterre.

À la fin de sa vie il sera la dérision de ses confrères en créant l'élixir de Brown-Sequard

Historique

The New Atlas

Vale, Malheur Co., Oregon - Sept. 05, 1889

Washington, Aug. 29.:

Last Wednesday week **Dr. Hamilton A. Leach**, of this city, injected twenty drops of the Brown-Sequard elixir, prepared according to formula, into the left arm of **Hugh Myers**, a man in poor health, about fifty years old.

No results were observed until Friday morning, when he complained of chills and fever. This developed, his attending physician says, into typhoid fever and caused his death last night.

Some of Myer's relations and neighbors think he would still be alive had he not taken the elixir. A coroner's inquest and post mortem examination will probably be held to determine the primary cause of death.

Historique

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

**Adolf Butenandt
(1903-1995)**
Allemand d'origine
**Prix Nobel de Chimie 1939
pour ses études sur les
hormones sexuelles**

Historique

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

**Charles B. Huggins
(1901-1997)**
Canadien d'origine
**Prix Nobel de médecine 1966
pour sa démonstration du
traitement du cancer de la
prostate par la castration.**

Huggins C, Hodges CV. The effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:293-297

Contre-indications au traitement

Absolues

Cancer de la Prostate et du sein
Insuffisance cardiaque non contrôlée
Prostatisme sévère non traité.

Relatives

HTA mal contrôlée
Apnée du sommeil non traitée
Polycythémie
Troubles du comportement

Risques potentiels des androgènes.

- Les risques à long terme d'une supplémentation en testostérone n'ont pas été documentés de façon adéquate dans une étude prospective, contrôlée de grande ampleur à ce jour.

Contrepoints

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Contrepoints

- Sex steroid hormones influence prostate development and maintenance through their roles in prostate cellular proliferation, differentiation and apoptosis. Although suspected to be involved in prostate carcinogenesis, an association between circulating androgens and prostate cancer has not been clearly established in epidemiologic studies.
- A total of 727 incident Caucasian prostate cancer cases (age 65 years, $N = 396$) and 889 matched controls were selected for this analysis. Overall, prostate cancer risks were unrelated to serum T, estimated free and bioavailable T, and SHBG;
- In summary, our large prospective study did not show convincing evidence of a relationship between serum sex hormones and prostate cancer.

Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: A
prospective study
International Journal of Cancer
Volume 122, Issue 10 , Pages2345 - 2350

Contrepoints

The effects of androgens withdrawal for prostate cancer therapy induced in a short time the tumor arrest growth. However with time, cells adapt to low levels of androgens leading to the evolution of an androgen-independent tumor, which is more aggressive and most often fatal. The molecular mechanisms of this evolution begin to merge. A hypothesis is that such mechanisms could be initiated in elderly men with an androgen deficiency. The question is raised of whether hormonal replacement therapy could prevent prostate cancer.

Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality? Algarte-Génin M, Cussenot O, Costa P. Eur Urol. 2004 Sep;46(3):285-94; discussion 294-5.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

Qui peut bénéficier d'un traitement à la testostérone?

- Tout les hommes?
- Les hommes avec une déficience?
 - Sévère ou légère ?
- Les hommes symptomatiques?
- Les hommes symptomatiques avec une déficience?

Conditions médicales associées à l'hypogonadisme

<i>Medical Conditions</i>	<i>Odds Ratio (95% C.I.)</i>
Obesity	2.33 (1.90, 2.85)
Diabetes	2.04 (1.67, 2.50)
Hypertension	1.80 (1.50, 2.14)
Osteoporosis	1.59 (0.77, 3.30)
Rheumatoid Arthritis	1.55 (0.91, 2.62)
Hyperlipidemia	1.49 (1.25, 1.78)
Asthma/COPD	1.42 (1.07, 1.88)
Chronic Pain	1.20 (0.95, 1.50)
Prostate Disease	1.19 (0.95, 1.49)

Conditions médicales associées à l'hypogonadisme

	Patients hypogonadiques (n = 836)*	Patients normaux (n = 1326)*	P
Hypertension	547 (65,4)	678 (51,1)	< 0,001
Hyperlipidémie	506 (60,5)	670 (50,5)	< 0,001
Diabète	258 (30,9)	237 (17,9)	< 0,001
Obésité	270 (32,3)	225 (17,0)	< 0,001
Maladie ou troubles prostatiques	165 (19,7)	226 (17,0)	0,121
Douleur chronique	155 (18,5)	211 (16,0)	0,113
Insomnie ou trouble du sommeil	129 (15,4)	185 (14,0)	0,342
Asthme ou BPCO	102 (12,2)	118 (8,9)	0,013

* Valeurs exprimées en n (%)

Adapté de l'étude HIM

Anabolic Deficiency in Men With Chronic Heart Failure Prevalence and Detrimental Impact on Survival

- Men with CHF and normal levels of all anabolic hormones (Testosterone, DHEAS, IGF-1) had the best 3-year survival rate
 - 0 (83%, 95% CI 67% to 98%)
 - 1 (74% survival rate, 95% CI 65% to 84%),
 - 2 (55% survival rate, 95% CI 45% to 66%),
 - or all 3 (27% survival rate, 95% CI 5% to 49%)

(n=208, p< 0.001).

- Circulation*. 2006;114:1829-1837.

Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial


- Exercise capacity significantly improved with testosterone therapy compared with placebo over the full study period (mean change 25m) corresponding to a 15% improvement from baseline ($P < 0.006$ ANOVA) incremental shuttle walk test (ISWT).
- Symptoms improved by at least one functional class on testosterone in 13 (35%) vs. 3 (8%) on placebo ($P < 0.01$).
- Testosterone therapy was safe with no excess of adverse events.
- Conclusion Testosterone replacement therapy improves functional capacity and symptoms in men with moderately severe heart failure.

European Heart Journal 27, 57–64, 2006

QuickTime™ et un décompresseur sont requis pour visionner cette image.

Effets de la castration

- Les hommes traités par castration meurent autant du cancer de la prostate que du coeur.
- Il y a une augmentation d'au moins 20% de la mortalité cardiovasculaire par rapport à des patients non castrés.
- Le risque augmente même après une castration à court terme.
- L'évaluation et le suivi de ces patients doit être ajusté à leur niveau de risque.



Le coeur est une fine horlogerie dont le caprice nous mène infiniment loin, à condition qu'on sache lui témoigner la même délicatesse.

Saint-John Perse
(Correspondance à André Gide)

A Review of Hypogonadism and Erectile Dysfunction Among HIV-Infected Men During the Pre- and Post-HAART Eras: Diagnosis, Pathogenesis, and Management

AIDS Patient Care and STDs Oct 2005, Vol. 19, No. 10 : 655 -671

- Hypogonadism and erectile dysfunction (ED) appear to be more common among men infected with HIV compared to age-matched men within the general U.S. population.
- Treatment of both hypogonadism and ED increases sexual function and quality of life; testosterone supplementation in the setting of hypogonadism may also improve lean body mass, mental status, and anemia.

Changes in androgens and gonadotropins during HAART and their association with development of lipodystrophy in HIV-infected men.

Wunder D, et al. Abstract 876-CROI, 2005

- 99 hommes, dosages hormonaux avant et deux après début HAART, médiane CD4 440 à l'initiation
- TL basse chez 69 patients, avec LH normale 48% et basse 43% et FSH normale 84%, basse 12%
- Après deux ans : pas d'élévation significative de TL et FSH
- Élévation LH chez tous les patients
- 11 développent lipoatrophie
- Analyse multivariée: corrélation entre apparition lipoatrophie et élévation taux de LH

A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms.

Rabkin et al . Arch Gen Psychiatry. 2000 Feb;57(2):141-7; discussion 155-6.

- 64 patients avec
 - troubles libido,
 - humeur dépressive,
 - manque d'énergie
 - déplétion musculaire,
 - répartis en deux groupes, 12 semaines de traitement.
- Amélioration significative en terme de libido, masse musculaire, humeur/placebo

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Androgènes et érection

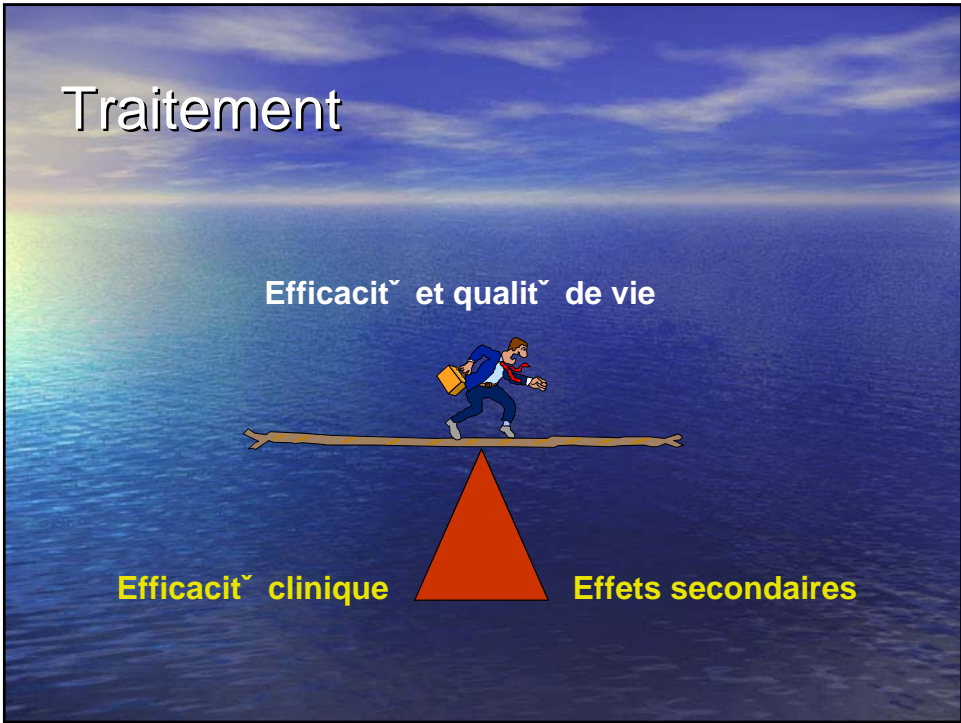
	Initiateur	Facilitateur
Central	Testostérone Apomorphine Désyrel Oxytocine	Testostérone Yohimbine Sérotonine (5-HT 1c et 5-HT 2c)
Périphérique	PGE1 Papaverine VIP + Phentolamine Testostérone	Tadalafil Vardenafil Sildenafil

Contrepoints

- Les patients augmentent habituellement leur dosage de testostérone après un traitement efficace du cancer de la prostate.
- Certains restent hypogonades avec des symptômes significatifs.
- Peuvent-ils bénéficier d'une testostérone à un niveau physiologique ?

Contrepoints

- Le candidat au traitement devrait avoir:
 - Un APS à 0
 - Un grade tumoral de 6 et moins
 - Une tumeur confinée à la prostate
 - Un nombre d'années suffisant de recul.
 - Des symptômes significatifs réversibles par la supplémentation.
 - Accepter un suivi serré.



Contrepoints

It should be reiterated in the strongest terms that testosterone treatment for patients successfully treated for prostate adenocarcinoma must be reserved for those instances in which both the clinical and laboratory diagnoses have been made and in which the testosterone deficiency brings upon a significant diminution in the patient's quality of life. In addition, a failure to experience a symptomatic improvement after 3 months of adequate testosterone treatment demands careful reassessment not only to rule out comorbidities but also to assess whether therapy should be discontinued.

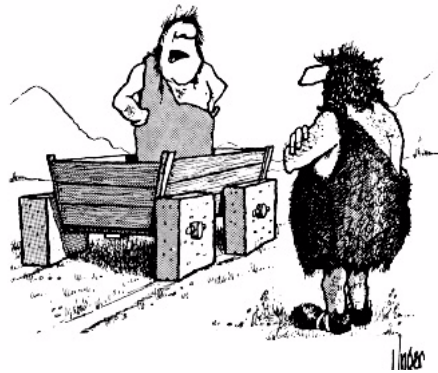
Testosterone deficiency syndrome and prostate cancer: illustrative annotations for a debate
Alvaro Morales, MD and Angela Black, RNCan Urol Assoc J. 2008 February; 2(1): 52-54.

Conclusion

- Certains patients vont bénéficier d'une supplémentation en testostérone même après un cancer de la prostate.
- Comme toute chose en médecine, le cas par cas est de rigueur.
- Certains patients vont progresser peu importe qu'ils soient supplémentés ou non.
- Le besoin d'études est criant afin d'avoir une perspective adéquate.

Conclusion

- Une discussion honnête avec le patient doit absolument être faite avant de traiter en exposant les risques et bénéfices attendus.
- Une réévaluation fréquente est de rigueur.



J'ai l'impression d'être près de quelque chose d'important !

Statistiques Cancer de prostate

Taux de survie des patients avec un diagnostic de cancer de prostate		cancer localisé (90% des cas)	métastatique
à 5 ans	99 %	100%	34%
à 10 ans	92%		
à 15 ans	61%		

American Cancer Society. *Overview: Prostate Cancer - Prostate Cancer Survival Rates*, [En ligne].