

A. Steg¹, G. Benoit¹, A. Limouzin-Lamotte², J. Mahoudeau³,
M. Caillens⁴, D. Raichvarg⁴

Cancer de la prostate : effets métaboliques des bêta-estradiol par voie percutanée

Mots-clés : Estrogénothérapie per-cutanée. Cancer de la prostate.

Prostatic carcinoma : metabolic effect of percutaneous Beta-estradiol

Twenty one patients suffering from carcinoma of the prostate, confirmed histologically and previously untreated, received treatment in the form of 17 beta-estradiol administered percutaneously. At a dose of 6 mg of estradiol per day, testosterone levels fell to a mean of 1 ng/ml. No change in lipids, lipoproteins nor cholinesterase were detected.

Nouv. Presse Med., 1979, 8, pp. 3801-3802

Key-words : Carcinoma of the prostate. Percutaneous estrogen therapy.

L'intérêt du traitement estrogénique dans le cancer de la prostate est discuté depuis la publication par les Vétérans [3] d'accidents thrombo-emboliques provoqués par les estrogènes de synthèse administrés *per os*. Le problème est donc de trouver de nouvelles modalités du traitement estrogénique qui ne comportent pas des graves conséquences des estrogènes de synthèse jusque-là utilisés.

Dans cette perspective, nous avons eu recours à un estrogène naturel, le 17 bêta-estradiol, que nous avons administré par voie percutanée. L'hypothèse était que cette voie d'administration permettrait d'éviter le métabolisme hépatique premier, qui serait responsable des modifications métaboliques des estrogènes 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 3 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, 12 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 des tests turbidimétriques [6], l'estrone, l'estradiol, la testostérone par méthodes radio-immunologiques [4]. L'étude du degré de signification a été réalisée par le test *t* de Student.

RÉSULTATS

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

Hormone étudiée	Taux de base	6 mg/jour Estradiol 17 bêta per cutané	Degré de signification
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

1. Clinique Urologique de l'Hôpital Cochin (P^r A. Steg), 27, rue de Fg St Jacques, F 75014 Paris

2. Laboratoire d'Exploration Nutritionnelle et Fonctionnelle, Hôpital Bichat (P^r M. Apfelbaum), 170 bd Ney, F 75018 Paris

3. Clinique Médicale de l'Hôpital Cochin (P^r Bricaire)

4. Laboratoire de Biochimie A de l'Hôpital Cochin (P^r Douris)

Tirés à part : P^r A. Steg, adresse ci-dessus.

Tableau II - Dosages biologiques avant et après traitement

Dosage	Taux de base	6 mg/jour Estradiol 17 bêta per-cutané	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 per-cutané	0,8

DISCUSSION

Aucun travail n'a été fait à notre connaissance sur l'administration des estrogènes par voie per-cutanée 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 [2]. 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 diéthyl-stilbestrol.

La deuxième question était de savoir si l'administration per-cutanée évitait un passage massif, premier dans le filtre hépatique comme cela est le cas lors de l'administration d'estrogène 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 estrogènes et les estro-progestatifs administrés *per os* [1, 7, 8, 10].

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.

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

(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 per-cutanée s'accompagnerait d'un métabolisme hépatique moins important évitant l'induction enzymatique dont peut témoigner l'augmentation de la gamma glutamyl transpeptidase, [9],

évitant également les modifications du taux des apoprotéines et des lipases hépatiques [12]. La cholinestérase qui diminue sous estroprogestatifs [11] n'a pas varié.

CONCLUSION

Le 17 bêta-estradiol à la dose de 6 mg par jour a été administré par voie per-cutanée à 21 malades atteints de cancer prostatique. A cette dose le taux d'estrogènes 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 per-cutanée mérite donc d'être signalé dans le traitement des cancers prostatiques hormono-sensibles.

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

Références

- 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.*, 1977, 6, 1469-1472.
- Bercovici J.P., Mauvais-Jarvis P. : Bases physiologiques de l'hormonothérapie stéroïdienne par voie per-cutanée. *Nouv. Presse Méd.*, 1971, 79, 1675.
- Byar D.P. : The veterans administration cooperative urological research group's study of cancer of the prostate. *Cancer*, 1973, 6, 32, 1127.
- 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, 1970, 271, 1787-1789.
- Cohn L. : Symposium «Ménopause». Jerusalem juin 1978.
- Des Reumaux C., Tsumbu B.T., Fouichard J.C., Dewarly P., Jaillard J., Sezele G. : Analyse des lipoprotéines par électrophorèse sur gel de polyacrylamide et par précipitation fractionnée à l'aide de polyamions et de détergents. *Ann. Biol. Clin.*, 1976, 34, 309-316.
- Donde U.M., Virkar K. : Effect of contraceptive steroids on serum lipids. *An. J. Obst. Gyn.*, 1975, 7, 736-741.
- Loeper J., Loeper M.J., Ohlghieser C., De Lignières B., Mauvais-Jarvis P. : Influence de l'estrogénotherapie sur les triglycérides. *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 31, 2747-2750.
- Martin J.V., Martin P.J. : Enzyme induction as a possible cause of increased serum triglycerids after oral contraceptives. *Lancet*, 1976, 22, 1107-1108.
- Sotaniemi E.A., Konturi M.J. : Serum lipids levels and thromboembolic complications during estrogen therapy of prostatic cancer. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1975, 9, 89-93.
- Interactions of steroids and serum cholinesterase. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 1973, 8, 51-57.
- Valette A., Verine A., Salers P., Boyer J. : Estrogen hormones and lipid metabolism effect of ethynyl estradiol on liver lipases. *Endocrinology*, 1977, 101, 627-629.

RÉSUMÉ

Cancer de la prostate : Effets métaboliques des Bêta-estradiol par voie percutanée

Vingt et un malades jamais traités, atteints de cancers de la prostate vérifiés histologiquement, ont été soumis à un traitement par le 17 bêta-estradiol administré par voie percutanée. A la dose de 6 mg d'estradiol par jour, le taux de testostérone a été abaissé à 1 ng/ml en moyenne. Aucune modification des lipides, des lipoprotéines, de la cholinestérase n'a été constatée.

Nouv. Presse Méd., 1979, 8, pp. 3801-3802