



# Effets cardiaques de la suppression androgénique dans le cancer de la prostate

## Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation therapy For Prostate Cancer

Mariam Frikha<sup>1</sup>, Syrine Zouari<sup>1</sup>, Rim Trigui<sup>1</sup>, Wafa Mnejja<sup>1</sup>, Selma Charfeddine<sup>2</sup>, Wicem Siala<sup>1</sup>, Leila Farhat<sup>1</sup>, Nejla Fourat<sup>1</sup>, Afef Khanfir<sup>3</sup>, Leila Abid<sup>2</sup>, Jamel Daoud<sup>1</sup>

1. Service d'onco-Radiothérapie, Hôpital Habib Bourguiba, Faculté de Médecine, Université de Sfax, Sfax, Tunisie

2. Département de Cardiologie, Hôpital Hédi Chaker, Faculté de Médecine, Université de Sfax, Sfax, Tunisie.

3. Service d'oncologie Médicale, Hôpital Habib Bourguiba, Faculté de Médecine, Université de Sfax, Sfax, Tunisie  
Service de cardiologie, Hopital Habib Thameur

### RÉSUMÉ

### MOTS-CLÉS

suppression androgénique, cancer de prostate, toxicité cardiovasculaire; maladie cardiovasculaire

### SUMMARY

### KEYWORDS

Androgen deprivation therapy; Prostate cancer; Cardiovascular toxicity, Cardiovascular disease

### Correspondance

M Frikha

Service d'onco-Radiothérapie, Hôpital Habib Bourguiba, Faculté de Médecine, Université de Sfax, Sfax, Tunisie

## INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate est multidisciplinaire. S'agissant d'un cancer hormonodépendant, l'hormonothérapie représente un traitement de choix aussi bien aux stades localisés, en association avec la radiothérapie (RT), qu'aux stades métastatiques (1). Cette hormonothérapie repose essentiellement sur la suppression androgénique (SA) plus ou moins associée aux molécules de nouvelles générations.

La SA est associée à plusieurs effets secondaires dont les bouffées de chaleur, la fatigue, la baisse de la libido, les dysfonctions érectiles et ostéopénie (2). Plus récemment, il y a une prise de conscience croissante que la SA peut également causer des effets cardiovasculaires de gravité variable pouvant aller jusqu'au décès du patient (3).

L'objectif de notre étude est d'évaluer la survenue d'événements cardio-vasculaires chez les patients traités par RT externe associée à une SA pour un cancer de la prostate au service de radiothérapie carcinologique du CHU Habib Bourguiba Sfax.

## METHODES ET MATÉRIELS

Il s'agit d'une étude **rétrospective** monocentrique descriptive menée au service de radiothérapie carcinologique du CHU Habib Bourguiba de Sfax, portant sur 169 patients traités par RT-SA pour un cancer de la prostate, à visée curative, entre **novembre 2011 et janvier 2019**. La RT était conformationnelle, avec ou sans modulation d'intensité.

La durée de la SA était de 4 à 6 mois pour les cancers localisés de la prostate de risque intermédiaire, et de 18 à 36 mois pour les cancers à haut ou à très haut risque. Pour les cancers de la prostate métastatiques, l'HT était prescrite selon un schéma intermittent ou continu. La SA était réalisée par des analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) ou par pulpectomie.

Avant de débiter L'HT, les patients étaient interrogés sur les facteurs de risques cardiovasculaire. Une consultation spécialisée était aussi préconisée.

La surveillance après la fin de la RT était réalisée tous les 3 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis de façon annuelle.

Nous avons ainsi relevé tous les événements cardiaques détectés, leurs délais par rapport à la SA et l'évolution ultérieure après la prise en charge spécialisée.

## RESULTS

L'âge médian de notre population d'étude était de 70 ans (47-84 ans). Tous les patients étaient interrogés par leur médecins radiothérapeute sur les facteurs de risque cardiovasculaires avant le début de la RT. Quarante-vingt-quatre patients (49,7%) étaient suivis pour des pathologies cardiovasculaires dont 70 patients (83%) pour une Hypertension artérielle, 15 (17%) pour une coronaropathie, 17 (20%) pour des troubles du rythme et 2 patients (2%) pour valvulopathies. Concernant les autres facteurs de risque cardiovasculaires, 24 patients (14%) étaient des fumeurs, 10 (6%) étaient dyslipidémies et 44 (26%) étaient diabétiques.

Une consultation en cardiologie était réalisée pour 164 patients (97%), avant le début de la SA pour 93 patients (56,7%) et en cours de cette dernière pour 71 des patients (43,3%).

La SA était administrée de façon néoadjuvante et concomitante chez la plupart des patients (118 patients : 69,8%). La durée moyenne était de  $5 \pm 11,9$  mois avec une médiane de 3 mois [1-117]. Un seul patient a eu une pulpectomie.

Un événement cardiaque a été noté pour 12 patients (7,1%) dont 9 (75%) avaient des facteurs de risques cardiovasculaires. Six patients ont présenté un syndrome coronarien aigue ayant nécessité une angioplastie et la mise de stent et six patients suivaient eu un traitement médical.

Ces toxicités étaient développées après un an de la fin de la SA chez 2 patients, après 2 ans chez 2 patients et après 4 ans chez 2 patients. Un événement cardiaque a été noté chez 2 patients au cours de SA. Le délai de survenue de l'événement cardiaque n'était pas mentionné chez 3 patients. Un seul patient (0,6%), tabagique et présentant 3 facteurs de risque cardiovasculaires associés, est décédé à la suite de son infarctus du myocarde survenu au cours de la SA. L'évolution a été favorable après prise en charge spécialisée pour les autres patients.

## DISCUSSION

La testostérone joue un rôle cardioprotecteur, par action directe sur le cœur, sur les vaisseaux ou par action indirecte en assurant l'homéostasie lipidique et la sensibilité à l'insuline (2,3).

Une suppression androgénique va diminuer le taux de testostérone ce qui peut rompre l'équilibre cardio vasculaire assuré par cette hormone. Cette baisse peut être à l'origine de maladies cardio vasculaire multi-aspect (Figure 1).

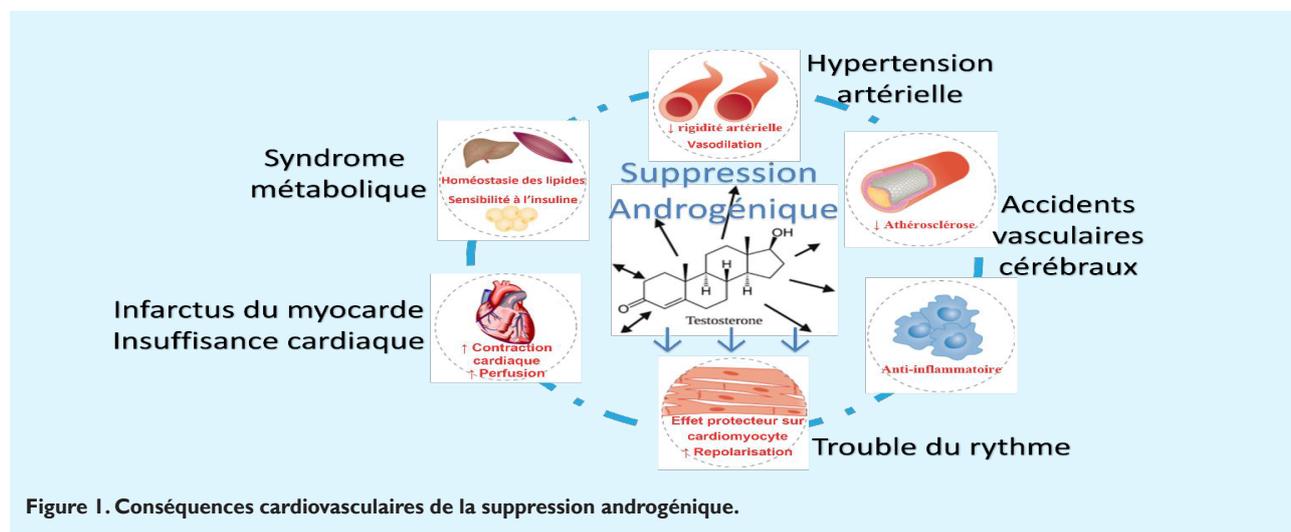


Figure 1. Conséquences cardiovasculaires de la suppression androgénique.

Sur le plan clinique, plusieurs études ainsi que deux métaanalyses ont rapporté une augmentation des pathologies coronariennes mais aussi de la mort subite et des arythmies ventriculaires létales en rapport avec une suppression androgénique (4–6) (tableau 1).

Etude (Année)	Dose (Gy)	Population d'étude	Technique	Suivi	Toxicités cardiovasculaires
RTOG 94-08 ; 2011 (13)	66,6	1979 patients RT+ HT (49,8%) RT seule (50,2%) RTC3D		-	Toxicité C-V : 1%
DART01/05 GICOR ; 2015 (14)	76-78	355 patients RT + HT courte : 178 patients RT + HT longue : 177 patients RT dose : 76-78 Gy RTC3D (RT du pelvis :13,5%)			Toxicité C-V : RT+HT courte : 14% RT+HT longue : 20% dont 2% décédés
METAANALYSE					
Métabolisme de Zaho et al 2014 (6 études) (5)		RT seul : 165605 patients RT + HT : 129802 patients			Augmentation de 10% incidence des maladies cardio-vasculaires chez les patients qui ont eu HT
SERIE ACTUELLE (RETROSPECTIVE)					
Notre étude ; 2022	70-78	169 patients RTC3D/IMRT		74 mois	Toxicité C-V : 7,1%

Toxicité C-V : Toxicité cardio-vasculaire, HT : Hormonothérapie, RT : Radiothérapie, RTC3D : Radiothérapie conformationnelle 3D ; RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

## CONCLUSION

La survenue d'événement cardiaque chez les patients traités par suppression androgénique pour un cancer de la prostate est multifactorielle. Elle peut être liée à cette SA ou au terrain (patients âgés le plus souvent multitarés). La prise de conscience de ce risque cardiaque, chez des patients de bon pronostic avec des survies prolongées, a motivé l'initiation de la prise en charge cardiaque avant même d'instaurer la SA par la stratification du risque et le dépistage des maladies cardiovasculaires, la prévention primaire pour les patients à risque et l'optimisation du traitement pour les patients atteints. Cette prise en charge doit continuer au cours du traitement et même après la fin de la suppression androgénique. Par conséquent, en raison de la co-occurrence fréquente de ces deux maladies, une collaboration efficace entre oncologues, urologues et cardiologues est cruciale pour adapter le traitement aux besoins spécifiques des patients améliorant ainsi les taux de survie globaux et la qualité de vie des patients atteints de cancer prostatique.

## REFERENCES

1. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzebec P, Cormier L, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2022–2022 : cancer de la prostate. *Prog En Urol* 2020;30(12, Supplement):S136-251.
2. Nguyen P, Alibhai S, Basaria S et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Euro Urol*. May 2015; 67(5):825-36.
3. Melloni C, Roe MT. Androgen deprivation therapy and cardiovascular disease. *Urol Oncol*. févr 2020;38(2):45-52.
4. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, Adolfsen J, Keating NL, Van Hemelrijck M. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol*. sept 2015;68(3):386-96.
5. Zhao J, Zhu S, Sun L, Meng F, Zhao L, Zhao Y, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PloS One*. 2014;9(9):e107516.
6. Wilk M, Waśko-Grabowska A, Szmit S. Cardiovascular Complications of Prostate Cancer Treatment. *Front Pharmacol*. 2020;11:555475.
7. Ziouziou I, Karmouni T, Khader KE, Koutani A, Andaloussi AIA. Complications de l'hormonothérapie anti-androgénique du cancer de la prostate. *Can Urol Assoc J*. avr 2014;8(3-4):E159.
8. Zhang KV, Reimers MA, Calaway AC, Fradley MG, Ponsky L, Garcia JA, et al. Cardiovascular Events in Men with Prostate Cancer Receiving Hormone Therapy: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Urol*. sept 2021;206(3):613-22.
9. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2008;26(4):585-91.
10. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol*. oct 2008;54(4):816-23.
11. Nguyen PL, Je Y, Schutz FAB, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 7 déc 2011;306(21):2359-66.
12. Jonušas J, Drevinskaitė M, Patašius A, Kinčius M, Janulionis E, Smailytė G. Androgen-deprivation therapy and risk of death from cardio-vascular disease in prostate cancer patients: a nationwide lithuanian population-based cohort study. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. déc 2022;25(1):173-9.
13. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 14 juill 2011;365(2):107-18.
14. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mars 2015;16(3):320-7.