

SCLEROSE TESTICULAIRE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR UN AGONISTE DE LA LHRH

PUNGA-MAOLE MONGA-LEMBE*,

BOSSA NG, MONINGO M,
KABONGO MPOLESHA**

RESUME

Dans le traitement du cancer prostatique (CaP) métastaté, les modalités du blocage androgénique évoluent : à l'utilisation ininterrompue se substitue progressivement une application intermittente. Les analogues de la LH-RH déterminent des modifications morphologiques et fonctionnelles sur le testicule plus ou moins stables, sans lésions irréversibles connues. Nous faisons état dans cet article, du cas d'un patient porteur de CaP métastatique initialement traité par blocage androgénique complet chez lequel nous avons découvert des lésions histologiques testiculaires irréversibles. La privation androgénique s'est accompagnée d'une atrophie testiculaire macroscopique et microscopique. Cette observation constitue un argument en faveur de la privation androgénique intermittente et même de son arrêt définitif

Mots-clés : cancer prostatique métastaté, antiandrogènes non stéroïdiens, analogues de la LHRH, sclérose testiculaire, antigène prostatique spécifique

INTRODUCTION

Le traitement initial du cancer prostatique (CaP) métastaté est basé sur l'hormono-sensibilité de ce cancer connue depuis les travaux d'Huggins et al en 1941 (1). Il s'agit de la privation androgénique qui se révèle efficace dans au moins 80% des cas (2). Divers schémas de privation androgénique ont été appliqués (3,4,5,6). Parmi ces schémas, le blocage androgénique complet associant analogues de la LH-RH et anti-androgènes non stéroïdiens a été le plus utilisé ces dernières années (7, 8). Mais les modalités du blocage androgénique complet évoluent : à l'utilisation ininterrompue se substitue progressivement une application intermittente (8). Les bases rationnelles de cette dernière modalité se dégagent de l'expérience clinique (9,10), fondée sur les données évolutives et histopathologiques. Les analogues de la LH-RH déterminent en effet des modifications morphologiques et fonctionnelles sur le testicule qui expliquent la chute du niveau des androgènes à celui de la castration chirurgicale.

* Service d'Urologie. Cliniques Universitaires de Kinshasa. BP 123. Kinshasa 11. RDC.

** Service d'Anatomie Pathologique. Cliniques Universitaires de Kinshasa. BP 123. Kinshasa XI. RDC.

La stabilité plus ou moins longue de ces modifications est établie ; elle sous-tend le traitement intermittent. Cependant des lésions irréversibles n'ont pas été rapportées. Nous faisons état dans cet article, du cas d'un patient porteur de CaP métastaté initialement traité par blocage androgénique complet chez lequel nous avons découvert des lésions histologiques testiculaires irréversibles lors d'une castration chirurgicale de nécessité.

OBSERVATION CLINIQUE

MG, 73 ans, fut reçu en mars 2006 pour un bilan de dysurie et de pollakiurie nocturne à plus de 10 mictions par nuit. Ses antécédents étaient émaillés en 2001 par une orchidectomie droite pour torsion testiculaire, en 2003 par une tuberculose pulmonaire et en 2004 par une tuberculose péritonéale.

A l'examen clinique initial, au toucher rectal, la prostate était très augmentée de volume, dure de consistance et nodulaire, sans limites précises. Le Taux de PSA (kit Vidas) était supérieur à 100 ng/ml. L'échographie abdomino-pelvienne, la radiographie pulmonaire, et la radiographie sans préparation de l'abdomen n'ont pas montré des images suggérant des métastases. La scintigraphie osseuse n'a pas pu être réalisée. Le toucher rectal faisait évoquer un cancer de la prostate localement avancé. En avril 2006, le patient subit une résection prostatique. Sur les copeaux prostatiques issus de cette résection, il fut découvert à l'examen histopathologique, un adénocarcinome prostatique avec un score de Gleason à 7. Ce cancer, sur base des données cliniques et du taux de PSA, était classé D2 selon la classification de Jewett Witmore 2000.

Il fut proposé au patient une castration chirurgicale qu'il refusa. A partir du mois de mai 2005, débuta une hormonothérapie par un blocage androgénique complet. L'agoniste de la LHRH fut l'Enanthone®, administré à raison de 3,75 mg par voie sous-cutanée tous les 28 jours. L'anti-androgène non stéroïdien était l'Eulexine® en comprimé de 250 mg, à la dose de 3 x 1 comprimé par jour. Ce traitement anti-androgène n'a pas connu

d'interruption jusqu'en juin 2006. A noter qu'en mars 2006, le taux de PSA était abaissé à 30 ng/ml, celui de la testostérone à 0,10 ng/ml (valeurs normales : 3 à 10 ng/ml). En juin 2006, le patient présenta une hématurie macroscopique massive avec caillottage vésical. Cette hématurie fut contrôlée, après décaillottage, par l'Exacyl® administré par voie parentérale. Au toucher rectal, la prostate était volumineuse, avec une surface irrégulière. Le taux de PSA était à nouveau élevé, supérieur 100 ng/ml et celui de la testostérone toujours bas. Le constat clinique et le taux de PSA étaient ainsi en concordance avec une progression de la maladie. Le stade évolutif du cancer fut revu : il passait de D2 à D3. Au plan thérapeutique, la stratégie fut modifiée par une castration chirurgicale et une chimiothérapie. En juillet 2006, la castration chirurgicale fut réalisée. Le testicule, qui était hypotrophique à l'examen clinique, fut disséqué, mesuré et son volume apprécié selon le principe d'Archimède, faute de balance de précision. La mesure, au compas, donna les résultats suivants : longueur : 25 mm, diamètre transversal : 15 mm ; diamètre antéropostérieur : 18 mm. Le volume, selon le principe d'Archimède, était de 4,5 ml. Le testicule fut soumis à l'examen histopathologique qui montra une scléroatrophie de la gonade caractérisée par une hyalinisation des tubes séminifères, et une disparition des cellules de Leydig. La chimiothérapie était à base d'Estracyt® en comprimé de 140 mg, à raison de 3 x 2 comprimés par jour.

DISCUSSION

Dans le cas présenté, l'extension extraprostatique d'un cancer de la prostate a justifié un blocage androgénique complet. L'efficacité de ce traitement fut documentée au point de vue biologique par une baisse significative du PSA à 30 ng/ml et de la testostérone à 0,10 ng/ml, sur une période d'au moins 11 mois (avril 2005 - mars 2006). A 15 mois du début du traitement hormonal (juin 2006), lorsque le diagnostic

✓
d'hormonorésistance fut posé, l'obtention d'un testicule entier a permis de quantifier le degré de l'hypotrophie testiculaire et de montrer au plan microscopique une sclérose de la pulpe, une lésion irréversible.

La castration chirurgicale est conseillée en présence d'un cancer de stade D3 chez des patients ayant été soumis à une privation androgénique médicamenteuse (11,12). Elle permet avec certitude la suppression d'androgènes testiculaires au moment où commence la chimiothérapie, et dans le cas présenté, une étude anatomopathologique

Au plan macroscopique, nous avons attribué l'hypotrophie testiculaire au traitement par agoniste de LHRH, et non par anti-androgène. Les agonistes de la LHRH agissent sur les testicules, indirectement en induisant une baisse de la sécrétion de la LH hypophysaire et par conséquent une réduction de la stimulation testiculaire de la synthèse de la testostérone. L'hypotrophie testiculaire due aux agonistes de LHRH a été rapportée dans les études cliniques et expérimentales (13). Les anti androgènes, qui agissent sur les récepteurs prostatiques de la 5- α -réductase, n'ont pas d'effet sur le testicule comme cela a été constaté chez le rat soumis au flutamide seul (14).

Au plan histologique, les effets du blocage androgénique ont porté à la fois sur les tubes séminifères et sur le tissu interstitiel. Gonzalvo et al. (15) ont étudié ces effets sur le testicule du rat, dans les heures qui ont suivi l'administration d'agoniste de la LHRH. Ils ont mis en évidence une perte de la rythmicité de la microcirculation testiculaire, et une hyperperméabilité vasculaire expliquant d'une part, un oedème important du tissu interstitiel, d'autre part des modifications des tubes séminaux. Les agonistes de la LHRH altèrent les constituants de la pulpe testiculaires. Huhtaniemi I et al (16) ont rapporté une baisse du diamètre des tubules séminifères avec une suppression de la spermatogenèse, une dédifférenciation des cellules de Leydig. Des études des biopsies testiculaires chez des patients ayant été soumis aux agonistes de la LHRH entre 3 et 36 mois ont établi que le

degré des modifications histologiques était fonction de la durée du traitement (17,18,19). Les anomalies histologiques affectent toutes les composantes de la pulpe testiculaire, et diverses associations lésionnelles sont décrites (10,20). Une destruction massive, par sclérose, de toutes les composantes de la glande n'a pas encore été rapportée. La sclérose testiculaire observée chez notre patient correspondrait donc à un stade ultime des modifications ultimes induites par les agonistes de LHRH.

Ces constatations histologiques montrent que dès son initiation, la castration chimique entraîne, outre son effet fonctionnel, des modifications morphologiques ; et que ces dernières s'intensifient ultérieurement. La castration chimique serait donc initialement fonctionnelle et deviendrait organique par la suite organique par les modifications histologiques irréversibles. Ces constatations sont en faveur du traitement intermittent. Elles peuvent aussi justifier l'arrêt définitif du traitement par agoniste de la LHRH, parce que celui-ci détruit le testicule après un certain délai. Il reste cependant à trouver les modalités optimales susceptibles d'aider à reconnaître la période à partir de la quelle on affirme que les lésions irréversibles apparaissent dans le testicule

CONCLUSION

Les agonistes de la LHRH induisent des profondes modifications morphologiques sur le testicule qui expliquent l'effondrement de la synthèse d'androgènes. Ces modifications, stables, peuvent devenir irréversibles après un délai variable de traitement. Elles constituent un argument en faveur du traitement intermittent et même de l'arrêt définitif du traitement.

REFERENCES

1. Huggins C., Hodges CV. Studies of prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; **1**: 293-307.
2. Howard GCW: The management of carcinoma of the prostate after failed primary therapy. *Br J Urol*, 1993; **72**: 269-73
3. Fournier G, Piechaud T, Chautard D, Hubert J, Flam T, Peneau M, Cariou G, Cussenot O: Modalités de suivi du cancer prostatique avancé sous traitement hormonal. *Prog Urol*, 1996 ; **7** : 101.
4. Newling DWW, Denis L, Vermeulen K et l'EORTC: Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer. Analysis of the criteria of evaluation used in the European Organization for Research and Treatment of Cancer--Genitourinary Group Study 30853. *Cancer*. 1993 ;**72**(12 Suppl):3793-3798.
5. Rigaud J, Le Normand L., Karam G, Glemain P, Buzelin J-M, Bouchot O. Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention. *Prog Urol*, 2002 ; **12** : 232 - 9.
6. Ruffion A, Fontaine E, Staerman F. Traitement hormonal du cancer de la prostate métastatique. *Prog Urol*, 2003 ; **13** : 334 - 41.
7. Astra Zeneca. Zoladex LA. Monographie. 2006, 30 p.
8. Mottet N. Comment je prescris le Traitement Hormonal Intermittent du Cancer de la Prostate Métastaté. *Progrès FMC*, 2001 ; **3** : 10 - 11.
9. Gleave M, Bruchovsky N, Goldenberg SL et al., Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol*, 1998 ; **34** : 37-41.
10. Grossfeld GD, Chaudhary UB, Reese DM, Carroll PR, Small EJ: Intermittent androgen deprivation: update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer. *Urology*, 2001; **58**: 240 - 5.
11. Breton X, Lechevalier E, Coulange C. Place actuelle de la chimiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant. *Prog Urol*, 2005; **15**: 398 - 404.
12. Daniell HW. A worse prognosis for men with testicular atrophy at therapeutic orchiectomy for prostate carcinoma. *Cancer*. 1998 **15**; **83** :1170-3.
13. Amir-Zaltsman Y, Ausher Y, Gayer B, et al. Pharmacological effects of the continuous administration of an LHRH agonist in the ageing male rat: comparison with orchidectomy. *J Endocrinol.* 1990 ; **124**:261-8
14. Marchetti B, Labrie F. Characteristics of flutamide action on prostatic and testicular functions in the rat. *J Steroid Biochem.* 1988;**29**:691-8.
15. Gonzalvo V, Navalon P, Lloris JM. Effect of LHRH agonists on testicular microcirculation with Doppler laser flowmetry. *Actas Urol Esp.* 1996 ;**20**:772-82
16. Huhtaniemi I, Nikula H, Parvinen M, Rannikko S. Pituitary-testicular function of prostatic cancer patients during treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist analog. II. Endocrinology and histology of the testis. *J Androl.* 1987; **8**: 363-73.
17. Faure N, Lemay A, Laroche B, et al. Preliminary results on the clinical efficacy and safety of androgen inhibition by an LHRH agonist alone or combined with an antiandrogen in the treatment of prostatic carcinoma. : *Prostate*. 1983; **4**:601-24. 17
18. Kisman OK, de Voogt HJ, Baak JA. Reversibility of the effect of LHRH agonists and other antiandrogenic hormones on the testis: a histomorphometric study. *Eur Urol.* 1990;**18**:299-301
19. Kuber W, Viehberger G, Zeillinger R, Spona J. Effects of the duration of therapy with the LHRH agonist D-ser (BUT)6 Azgly10-LHRH (ICI 118-630) on the steroid hormone content and the morphology of human testicular tissue in the treatment of patients with advanced prostate cancer. *Urol Res.* 1991; **19**:19-24.
20. Dube D, Pelletier G, Labrie F. The luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist, (D-Trp6, des-Gly-NH2(10))-LHRH thylamide, has no direct effect on spermatogenesis in the rat. *Biol Reprod.* 1988 ; **38**:1165-70