

## Remise en cause de la réalité d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire sous traitement par privation androgénique pour cancer de la prostate ?

### Questioning the reality of an increase in cardiovascular mortality with androgen deprivation therapy for prostate cancer?

J. Buvat

© SALF et Springer-Verlag France 2011

Les relations entre testostérone et maladie cardiovasculaire (MCV) sont particulièrement complexes et controversées. De nombreuses études transversales montrent une augmentation de la prévalence du déficit en testostérone (DT) chez les hommes atteints de MCV, tandis qu'une petite dizaine d'études longitudinales prospectives ont trouvé une association entre DT et mortalité, toutes causes confondues, ainsi que mortalité d'origine cardiovasculaire (CV). Cependant, les études longitudinales prospectives ne trouvent pas d'association significative entre DT et survenue ultérieure d'une MCV ou d'événements CV non mortels [1,2]. En dépit de cette discordance, nombre d'auteurs militent en faveur d'une relation causale entre DT et MCV, et d'un traitement par la testostérone chez les hommes qui ont un DT afin de prévenir les MCV.

Il faut dire qu'une situation quasi expérimentale, celle du traitement de privation androgénique (PA) qu'on administre aux hommes avec cancer de la prostate évolué ou récidivant, car ce traitement diminue alors la mortalité par cancer, fournit des arguments assez convaincants en faveur de la possibilité que ce DT iatrogène favorise le développement d'une MCV. Qu'il s'agisse d'une castration chirurgicale, ou plus généralement aujourd'hui une castration chimique par administration d'agonistes ou d'antagonistes de la LH-RH, éventuellement associés à des antiandrogènes actifs au niveau du récepteur androgénique, tant les études rétrospectives que, plus récemment, des études prospectives, de plus grand poids scientifique, ont établi que la PA est suivie de l'apparition de perturbations métaboliques d'abord caractérisées par une obésité viscérale, suivie d'une augmentation de l'incidence du diabète et des troubles lipidiques, pouvant aboutir à un véritable syndrome métabolique. Il avait déjà

été montré dans d'autres contextes que le DT prédit la survenue du diabète et du syndrome métabolique [1].

Mais, après PA pour cancer de la prostate, plusieurs études rétrospectives ont également rapporté la survenue à moyen ou long terme d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité CV, conséquence a priori logique des perturbations métaboliques. En fait, d'autres études n'ont pas retrouvé ces problèmes CV ou n'ont observé qu'une survenue plus précoce des événements CV majeurs, sans augmentation réelle de leur incidence à moyen terme [1]. Ce manque de cohérence des différentes études n'a pas empêché nombre d'endocrinologues d'utiliser cet argument pour soutenir l'hypothèse d'une implication du DT dans le développement de la MCV, et même de colporter la mauvaise plaisanterie selon laquelle le traitement de PA donnait maintenant aux patients atteints d'un cancer de la prostate la possibilité de choisir s'ils préféreraient mourir de leur cancer ou d'un accident CV !

Une toute nouvelle étude de Punnen et al. [3] vient en fait contredire cette notion d'augmentation de la mortalité CV après PA et démontre s'il en était besoin comment certains biais peuvent fausser l'interprétation des analyses statistiques. De plus, comme nous allons le voir, ses qualités méthodologiques lui donnent également plus de poids que n'en avaient les études rétrospectives décrites ci-dessus.

Cet article [3] est basé sur l'analyse d'un très gros registre américain des cancers de la prostate, le registre CaPsURE. La méthodologie des registres s'est beaucoup développée ces dernières années et permet d'obtenir à moindre coût que les études prospectives randomisées des résultats relativement fiables, car également basés sur des évaluations prospectives, et portant souvent sur un nombre particulièrement important de patients.

C'était le cas dans l'étude présente [3] puisque ce sont les données de 7 248 des 13 887 hommes du registre CaPsURE qui ont été analysées (tous ceux qui répondaient aux critères

J. Buvat (✉)  
CETPARP, 3, rue Carolus, F-59000 Lille, France  
e-mail : Jacques@buvat.org

d'inclusion de l'étude). La durée moyenne du suivi était supérieure à quatre ans (50 mois). Les patients ont été classés en quatre groupes suivant qu'ils avaient reçu un traitement purement local (traitement local [TL] : chirurgie ou curiethérapie,  $n = 5\ 170$ , 71,3 %), un traitement constitué exclusivement par une PA ( $n = 1\ 087$ , 15 %), l'association des deux traitements, local et PA (PA + TL :  $n = 485$ , 6,7 %) ou une surveillance active (SA), sans traitement (SA :  $n = 506$ , 7 %). Avant traitement, les sujets traités par PA seule ou combinée au TL étaient plus âgés, et avaient plus de pathologies associées, et des cancers à risque plus élevé que ceux qui avaient reçu un traitement exclusivement local. Les patients sous SA avaient logiquement des cancers à risque évolutif moins important, un âge plus élevé, et plus de pathologies associées que le groupe TL.

Les résultats de cette étude [3] sont les suivants. Une analyse statistique basée sur la méthode de Kaplan-Meier puis sur un modèle de régression à risques compétitifs montrait un risque de mortalité CV double chez les hommes traités par PA par rapport à ceux traités sans PA (hazard ratio [HR] : 1,94 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : [1,29–2,97]). Cependant, le taux de mortalité CV du groupe SA était discordant, puisqu'il était significativement plus élevé que celui du groupe TL (HR : 2,46 ; IC 95 % : [1,53–3,95]), et même plus élevé que celui du groupe PA. De même, le taux de mortalité par cancer du groupe PA était lui-même plus élevé que celui du groupe TL, reflétant probablement le niveau de risque de cancer plus élevé dans ce groupe. Enfin, on pouvait suspecter que l'augmentation de la mortalité CV dans les groupes PA et SA soit en fait la conséquence de l'âge plus élevé et du plus grand nombre de pathologies associées des patients de ce groupe.

Cette hypothèse a été confirmée lorsque les patients ont été appariés en fonction de la probabilité qu'ils reçoivent un traitement de PA dans une analyse multivariée ajustée en fonction du score de propension. Ce type de méthode statistique permet de compenser le biais lié au choix non randomisé du traitement dans les études observationnelles du type registre. Un algorithme d'appariement selon la propension à choisir le traitement a permis de sélectionner un sous-groupe de 1 391 patients correctement appariés. Après cet ajustement en fonction de cette propension, l'utilisation de la PA s'avéra toujours associée à un risque plus élevé de mortalité toutes causes confondues (HR : 1,25 ; IC 95 % : [1,03–1,5]), mais il n'apparut plus de différence significative entre les groupes PA et TL en ce qui concerne les risques de mortalité CV (HR : 1,12 ; IC 95 % : [0,73–1,67]) ou de mortalité par cancer (HR : 1,59 ; IC 95 % : [0,87–2,69]).

Les auteurs [3] discutent leurs résultats comme suit. En première intention, la mortalité CV paraissait donc significativement plus élevée après PA. Mais curieusement, elle paraissait encore plus élevée dans le groupe n'ayant subi aucune intervention thérapeutique, particulièrement hormo-

nale ! Cela suggérait que, outre les différences d'âge et de fréquence des pathologies associées, des variables non mesurées avaient biaisé la relation entre traitement de PA et risque CV en influençant la sélection des traitements attribués aux patients. Parmi ces paramètres, la propension des thérapeutes à prescrire un traitement plutôt qu'un autre joue certainement un rôle. Finalement, lorsque les données sont ajustées en fonction de tous ces paramètres, la mortalité CV n'apparaissait plus augmentée dans le groupe PA. Ainsi, ces données sont plutôt rassurantes pour les nombreux patients (46 % de ceux qui sont traités pour cancer de la prostate) qui doivent recevoir un traitement de PA pour leur cancer de prostate, bien qu'il faille encore les confirmer par des études supplémentaires.

Les rebondissements des analyses menées dans cette étude illustrent à quel point des biais imprévus peuvent fausser les conclusions de comparaisons statistiques et soulignent l'importance d'études prospectives randomisées qui permettent d'éliminer les biais liés au choix du traitement. Il est à noter que deux analyses secondaires d'essais randomisés récents, publiés par le même groupe, et portant l'un sur 945 et l'autre sur 1 554 hommes (dans les deux cas radiothérapie + PA contre radiothérapie seule) n'ont pas non plus retrouvé d'association significative entre PA et augmentation de la mortalité CV [4,5].

Les points forts de l'étude présente ont été le grand nombre de patients étudiés, et surtout le fait d'avoir cherché à élucider les incohérences des premiers résultats par cette analyse d'ajustement des données par appariement en fonction de la propension au choix du traitement. Les limitations sont que la cause des décès a été obtenue à partir des certificats de décès, qui ne sont pas toujours fiables, et qu'on ne peut être sûr que tous les facteurs de risque vasculaire des patients avaient été répertoriés dans le registre CaPsURE.

Cette étude appelle des commentaires. Ces résultats s'inscrivent dans la lignée de plusieurs synthèses de la littérature consacrée aux relations entre DT et morbidité et mortalité d'origine CV [1,2]. Nul doute que nombreux sont les arguments qui suggèrent que chez l'homme, c'est plus le déficit que l'excès de testostérone qui semble dangereux pour le système CV. À l'exception du HDL-cholestérol, la plupart des facteurs de risque vasculaire sont inversement corrélés aux taux circulants de testostérone. Outre l'association fréquemment retrouvée dans les études transversales entre DT et maladie vasculaire, qu'il s'agisse de coronaropathie, d'athéromatose carotidienne, ou d'artérite des membres inférieurs, association confirmée dans une méta-analyse récente [2], des études en double insu contre placebo ont montré que l'injection de doses supraphysiologiques de testostérone dans les artères coronaires entraîne une vasodilatation dose-dépendante et augmente la tolérance à l'effort chez les sujets coronariens. Toujours chez les coronariens, des études randomisées contre placebo menées à court et moyen

terme ont montré que l'administration chronique de testostérone améliorerait la tolérance à l'effort et prolongerait le délai avant survenue d'une ischémie [1,2]. Dans les mêmes conditions, l'administration de testostérone améliore également la fonction cardiaque des hommes avec insuffisance cardiaque [1]. J'ai également déjà mentionné dans l'introduction l'association retrouvée de façon presque constante dans les études longitudinales prospectives entre DT et mortalité non seulement toutes causes confondues, mais aussi d'origine CV, association également confirmée dans une méta-analyse récente de ces études longitudinales [2]. Cependant, la très grande majorité des études prospectives qui ont recherché un lien entre DT et non plus mortalité mais morbidité CV (apparition d'une coronaropathie, d'une vasculopathie cérébrale ou d'accidents CV non mortels) n'en ont pas trouvé [1], et l'absence d'association significative entre DT et morbidité CV a été confirmée dans la méta-analyse récente de Corona et al. [2].

En conclusion, le fait qu'une testostérone basse soit associée à un niveau plus élevé de la plupart des facteurs de risque vasculaire, les associations entre testostérone basse et MCV observées dans certaines études observationnelles transversales, et l'amélioration de la fonction CV observée dans quelques études interventionnelles suggèrent une relation causale entre DT et MCV. Les résultats des études épidémiologiques longitudinales ne confirment cependant pas cette relation causale. Il faut souligner qu'il a été démontré que les androgènes ont à la fois des effets stimulants et inhibiteurs sur la plupart des mécanismes de l'inflammation et de l'athérogenèse qui s'expriment dans les différents types cellulaires des parois artérielles, et sont impliqués dans le développement de l'artériosclérose [1,6,7]. La nature et le sens de ces effets (promoteur ou inhibiteur du processus athérogène) varient en fonction du type cellulaire, du type de stéroïde se fixant finalement sur le récepteur de la paroi vasculaire (testostérone ou ses métabolites actifs dihydrotestostérone, ou estradiol), de la durée d'exposition et de la dose. Le résultat final de ces effets pro- et antiathérogènes de la testostérone sur la paroi artérielle peut difficilement être deviné eu égard à cette complexité [1,6,7]. Si les effets proathérogènes l'emportaient, ils diminueraient ou même annu-

leraient le bénéfice résultant de l'amélioration des autres facteurs de risque vasculaire par la testostérone. Cette combinaison d'effets positifs et négatifs s'annulant l'un l'autre pourrait expliquer l'absence de relation significative entre taux de testostérone et développement de la MCV (effet global neutre). La relation entre DT et mortalité CV pourrait quant à elle résulter d'un mécanisme non causal, la diminution de la testostérone n'étant peut-être qu'un marqueur non spécifique de mauvaise santé d'un individu. Seules des études prolongées d'administration de la testostérone aux hommes porteurs d'un DT, randomisées en double insu contre placebo, portant sur des populations importantes, et dont les critères principaux d'évaluation seront centrés sur le développement de la MCV, et la survenue d'événements vasculaires majeurs, permettront de répondre de façon objective à cette question.

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Buvat J, Maggi M, Gooren L, et al (2010) Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 7:1627–56
2. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al (2011) Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 165:1–18
3. Punnen S, Cooperberg MR, Sadetsky N, Carroll PR (2001) Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk. *J Clin Oncol* 29:3510–6
4. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al (2008) Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 54:816–23
5. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al (2009) Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 27:92–9
6. Von Eckardstein A, Wu FCW (2004) Testosterone and cardiovascular diseases. In Nieschlag E, Behre HM (eds) *Testosterone Action, Deficiency, Substitution*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 297–332
7. McGrath KC, McRobb LS, Heather AK (2008) Androgen therapy and atherosclerotic cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 4:11–21