

Bouffées de chaleur et traitement hormonal des cancers de la prostate

Pierre LANFREY, Nicolas MOTTET, François DAGUES, Kamel BENNAOUM, Pierre COSTA,
Jean-François LOUIS, Henri NAVRATIL
Service Urologie-Andrologie, Hôpital Gaston-Doumergue, CHU Nîmes

RESUME

La suppression androgénique au cours du traitement du cancer de la prostate est responsable de l'apparition de bouffées de chaleur chez 75% des patients. Celles-ci, variables d'un sujet à l'autre, altèrent la qualité de vie. Elles représentent une gêne importante pour 30 à 40% des patients. La physiopathologie est maintenant connue, elle fait intervenir : les stéroïdes sexuels, les opioïdes centraux et les catécholamines intra-hypothalamiques. Les différents traitements hormonaux ne semblent pas tous égaux vis-à-vis de l'induction des bouffées de chaleur.

Mots clés : Cancer de prostate, bouffées de chaleur, traitement hormonal, acétate de megestrol.
Progrès en Urologie (1996), 6, 17-22.

Le cancer de la prostate est, de nos jours, le deuxième cancer chez l'homme après le cancer du poumon. Il représente chaque année environ 10% des nouveaux cas de cancer et 10% des décès par cancer chez l'homme [27]. Il s'agit d'un cancer hormono-sensible dont la croissance est sous la dépendance des androgènes. La suppression androgénique est le traitement de choix du cancer de la prostate au stade métastatique. Celle-ci fait appel à différentes méthodes de castration qui peuvent être chimiques (agonistes de la LH-RH), ou chirurgicales (pulpotomie, castration) plus ou moins associées à un traitement antiandrogène. Son action palliative, vise essentiellement à améliorer la qualité de vie par un meilleur contrôle de la maladie (amélioration de la symptomatologie urinaire, réduction des douleurs loco-régionales ou métastatiques). Bien qu'efficace sur le contrôle de la maladie, ce traitement peut-être responsable d'effets secondaires gênants: impuissance, diminution de la libido, bouffées de chaleur, gynécomastie... Les bouffées de chaleur sont un des effets secondaires les plus fréquemment retrouvés chez les patients sous hormonothérapie. Selon plusieurs études [6, 8, 16], environ 70 à 75 % des patients en souffrent. Ces bouffées de chaleur ne sont pas systématiquement recherchées, pourtant elles représentent un effet secondaire qualifié de gênant chez plus de 75% des patients [16]. La physiopathologie des bouffées de chaleur est maintenant bien connue et les traitements proposés donnent des résultats inconstants.

PHYSIOPATHOLOGIE DES BOUFFEES DE CHALEUR

De nombreuses expériences réalisées chez l'animal ont mis en évidence le rôle des catécholamines sur la régulation de la température [26]. L'apparition des bouffées de chaleur est liée à une élévation importante de la concentration intra-hypothalamique des catécholamines (nor-épinéphrine essentiellement) [8, 24]. Celles-ci en inondant le centre thermorégulateur induisent l'apparition de bouffées de chaleur. Les concentrations intra-hypothalamiques des catécholamines endogènes sont régulées par d'autres facteurs [26].

On retrouve:

- Les peptides opioïdes endogènes ayant un effet inhibiteur direct sur l'élévation des concentrations des catécholamines. Leur libération va provoquer une chute des taux de catécholamines centrales.
- Les stéroïdes sexuels (testostérone, dihydrotestostérone (DHT), oestrogènes, progestatifs) agissant sur les concentrations intra-hypothalamiques des opioïdes endogènes (biofeedback positif). Les stéroïdes sexuels circulants stimulent la libération des opioïdes centraux..

L'apparition des bouffées de chaleur est liée au taux circulant des stéroïdes sexuels. Une baisse importante des concentrations de testostérone circulante chez l'homme va provoquer une chute des concentrations centrales d'opioïdes à l'origine d'une libération de catécholamines intra-hypothalamiques et de l'apparition d'une bouffée de chaleur [24, 26].

L'élévation de la LH-RH ne joue aucun rôle direct dans l'induction des bouffées de chaleur. Cette élévation (et l'apparition concomitante de bouffées de chaleur) s'explique par l'étroite relation anatomique existant entre le centre thermorégulateur et les neurones sécrétant la LH-RH [26]. L'inondation du centre thermorégulateur par les catécholamines entraîne une stimulation des neurones sécrétant la LH-RH par un effet «arrosage». Elle peut, par contre, jouer un rôle indirect.

La perte de la pulsativité de la sécrétion de la LHRH va être à l'origine d'une désensibilisation à l'étage hypophysaire et va, par ce biais, être à l'origine d'une diminution des taux de testostérone et de DHT. Les bouffées de chaleur observées au cours d'un blocage androgénique sont donc liées directement à la chute des taux circulants de stéroïdes sexuels (testostérone / DHT). Cette chute des taux d'androgènes circulants provoque au niveau hypothalamique une chute de la concentration des opioïdes endogènes. Le centre thermorégulateur s'inonde de cathécholamines à l'origine d'une bouffée de chaleur.

IMPACT DES BOUFFEES DE CHALEUR SUR LE CANCER DE LA PROSTATE

L'incidence des bouffées de chaleur chez les patients sous traitement hormonal pour adénocarcinome prostatique varie selon les études de 70% à 75% environ [6, 9, 16]. une habitude du patient vis-à-vis de la crise sudorale. L'évolution dans le temps de ces bouffées de chaleur semble discordante selon les études. CHARIG [9] note une disparition des bouffées de chaleur chez environ 50% des patients dans un délai de 2 ans. KARLING [16] rapporte des bouffées de chaleur chez 66% des patients à 5 ans et 30% à 8 ans. Par contre, BUCCHOLZ [6] retrouve des bouffées de chaleur chez 86% des patients interrogés à plus de trois ans (41mois).

BOUFFEES DE CHALEUR AU COURS DES DIFFERENTS TRAITEMENTS HORMONAUX

• Les agonistes de la LHRH et la castration chirurgicale réalisent un blocage androgénique par suppression de la sécrétion des androgènes testiculaires. L'incidence des bouffées de chaleur ne semble pas varier en fonction du type de castration. CHARIG [9], dans une étude rétrospective sur 50 patients traités par pulpectomie retrouve des bouffées de chaleur chez 76% des patients interrogés. Une étude plus récente rétrospective réalisée par BUCCHOLZ [6] sur 32 patients ayant subi une orchidectomie, retrouve une incidence d'environ 70%. Des résultats comparables sont retrouvés par KARLING [16] dans une étude rétrospective sur 63 patients ayant subi une orchidectomie bilatérale (53 patients) ou reçu un traitement par analogue de la LHRH (10 patients). Il ne semble donc pas exister de différence statistiquement significative en fonction du type de castration utilisée, qu'elle soit chimique ou chirurgicale, dans le pourcentage d'apparition des bouffées de chaleur.

Cette impression semble être confirmée par une étude multicentrique randomisée, réalisée par KAISARY [15] sur 358 patients traités par analogue de la LHRH (goséréline) ou orchidectomie bilatérale pour adénocarcinome prostatique. Sur 315 résultats exploitables, 152 patients sont traités par analogue de la LHRH et 163 patients ont subi une orchidectomie bilatérale. On retrouve des bouffées de chaleur chez plus de 63% des sujets sous analogue et chez environ 60% des sujets ayant subi une orchidectomie (différence non significative).

• Les anti-androgènes purs (nilutamide, flutamide, bicalutamide) exercent un effet au niveau :

- périphérique, ils ont un effet anti-androgénique par blocage des récepteurs cytosoliques aux androgènes (essentiellement DHT).
- central, à l'étage hypothalamo-hypophysaire, ils suppriment le biofeedback négatif par effet compétitif avec les androgènes circulants sur la fixation aux récepteurs centraux. Ce blocage du biofeedback négatif va être à l'origine de la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. On va assister au cours des traitements par anti-androgènes purs utilisés en monothérapie à une élévation de la LH, suivi secondairement d'une élévation de la testostérone [24, 28].

Une étude prospective [10], visant à évaluer l'efficacité du nilutamide (300 mg/j) en monothérapie sur 26 patients retrouve des bouffées de chaleur chez plus de 53% des sujets. KAISARY [14], dans une étude prospective randomisée sur 245 patients, compare l'efficacité du bicalutamide (Casodex®) (50mg/j) utilisé en monothérapie (119 patients) à la castration chirurgicale ou chimique (goséréline, 126 patients). Il retrouve des bouffées de chaleur chez seulement 9% des sujets traités par l'anti-androgène pur.

TYRREL [32], lui, retrouve dans une étude sur 267 patients traité par bicalutamide (50 mg/j) en monothérapie des bouffées de chaleur chez 23% des sujets. Une incidence encore plus faible est retrouvée dans deux études évaluant l'efficacité du flutamide en monothérapie. En effet, une étude prospective randomisée [5], sur 104 sujets comparant l'efficacité du flutamide en monothérapie (54 patients) à l'orchidectomie bilatérale (50 patients) retrouve l'apparition de bouffées de chaleur chez environ 10% des sujets traités par le flutamide. Une autre étude prospective, sur 40 patients, réalisée par DELAERE [11], visant à évaluer l'efficacité et la toxicité du flutamide retrouve des bouffées de chaleur chez seulement 2,5% des patients.

Une comparaison directe entre ces différents produits n'est pas possible à partir des résultats dont nous disposons. Il semble cependant, que les différents antiandrogènes ne soient pas équivalents vis-à-vis de l'induction des bouffées de chaleur. En effet, on retrouve des bouffées de chaleur chez :

- 53% des sujets traités par nilutamide en monothérapie.
- 10 à 20% des sujets traités par bicalutamide en monothérapie.
- 2 à 10% des sujets traités par flutamide en monothérapie.

L'incidence des bouffées de chaleur paraît donc varier de façon importante en fonction du produit utilisé. Ceci peut s'expliquer par le fait que, bien que leur mode d'action soit comparable, il s'agit de molécules différentes ayant chacune des propriétés, en particulier pharmacologiques et des effets indésirables propres. Ces traitements hormonaux utilisés en associations avec une castration ne semblent pas induire plus de bouffées de chaleur.

Une étude multicentrique en double aveugle sur 203 patients réalisée par BELAND [3] compare l'efficacité de l'association orchidectomie/nilotamide (101 patients) contre orchidectomie/placebo (102 patients). Elle ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes de patients. Une attention particulière doit être portée à l'acétate de cyprotérone, qui peut être proposée en monothérapie dans le cancer de la prostate. Son action anti-androgénique est double [23]:

- périphérique, semblable à celle des anti-androgènes purs.
- centrale par une activité «progestative-like». Il existe une fixation sur les récepteurs androgéniques centraux. Elle possède un effet stimulant à l'origine d'une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire par rétrocontrôle négatif semblable à celui des androgènes. On ne retrouve donc pas d'augmentation des taux de testostérone circulante lors de l'utilisation de ce produit en monothérapie [28].

Cette molécule est proposée dans le traitement des bouffées de chaleur survenant sous blocage androgénique [12, 17].

Une étude prospective, sur 332 sujets, visant à évaluer l'efficacité de l'acétate de cyprotérone en monothérapie (200mg/j) retrouve des bouffées de chaleur chez 1,2% des patients. Elle ne semble donc, tout de même, pas dénuée de tout effet dans l'induction des bouffées de chaleur.

TRAITEMENT DES BOUFFEES DE CHALEUR

Les moyens

Le traitement des bouffées de chaleur fait appel à différents types de moyens.

On distingue essentiellement deux grandes familles.

- **Les traitements non hormonaux**, peu voire inefficaces [19,29].
 - Phénobarbital + Ergotamine (Bellergal®)
 - Clonidine transdermique (Catapressan®)
- **Les traitements hormonaux** (oestrogènes, anti-androgènes, progestatifs), dont les effets centraux, stimulants, sur la libération des peptides opioïdes endogènes sont à l'origine d'une diminution des catécholamines centrales inductrices des bouffées de chaleur [4, 7, 30].

Ils font appel:

- Aux oestrogènes: Diethyl-stibestrol (Distilbene®) oestrogène pur. A forte dose (>3mg/j), il présente une activité antitumorale double:
- centrale par blocage de la sécrétion de LH-RH et LH.
- périphérique par l'élévation de la Testostérone entraînant une diminution de la testostérone circulante [13, 18].

Il semblerait toutefois que les oestrogènes présents chez l'homme en petite quantité (100 ng) jouent un rôle synergique vis à vis de l'action des androgènes sur la glande prostatique. Le mécanisme de cette synergie est mal connu. Il serait lié à une augmentation du nombre de récepteurs androgéniques et à la stimulation des facteurs de croissance [18].

- Aux anti-androgènes: Acétate de Cyprotérone (Androcur®). Il s'agit d'un anti-androgène ayant une activité progestative «like» anti-gonadotrope. Sa fixation sur les récepteurs androgéniques a fait penser qu'il pourrait avoir un effet néfaste sur le cancer de la prostate en favorisant le développement de celui-ci. A ce jour, aucune étude n'a démontré l'effet androgénique de cette molécule. Par ailleurs, plusieurs études expérimentales réalisées sur des animaux castrés (chien, souris) ont étudié l'effet de l'acétate de cyprotérone sur la division cellulaire prostatique et le poids de la prostate. Aucun effet n'a pu être mis en évidence.
- Aux progestatifs: Acétate de Mégésterol (Megace/ Prodasone) progestatif pur. Son effet anti-tumoral a été démontré à fortes doses (800mg/j) sur les cancers hormono-dépendants et notamment le cancer prostatique. Son effet sur les tumeurs hormonosensibles à faible dose n'est pas connu [20].

L'efficacité

L'efficacité de ces différents types de traitements semble être très variable. D'après une étude prospective [29], comparant les différents types de traitements sur 68 patients ayant des bouffées de chaleur après blocage androgénique, l'efficacité de l'association Phénobarbital/Ergotamine est partielle (diminution des crises sudorales de 50%) dans environ 45% des cas.

Une disparition complète des bouffées de chaleur est retrouvée chez seulement 5% des patients.

Selon la même étude, la Clonidine transdermique s'est révélée peu efficace. On retrouve une efficacité partielle chez 33% des patients et il n'existe pas de disparition complète des crises sudorales. Des résultats comparables sont retrouvés par PARRA [25] dans une étude sur 7 patients traités par hormonothérapie pour cancer de la prostate.

Une étude plus récente, randomisée en double aveugle contre placebo [19] sur 70 patients souffrant de bouffées de chaleur après orchidectomie, conclut en l'inefficacité de la Clonidine. Les traitements hormonaux sont beaucoup plus efficaces.

•MILLER [22] dans une étude sur 12 patients, présentant des bouffées de chaleur après orchidectomie bilatérale pour adénocarcinome prostatique métastatique, traités par diéthyl-stilbestrol (0,3 mg/j) retrouve une amélioration objective et marquée des symptômes chez 75% des patients.

Une étude, en double aveugle contre placebo, visant à évaluer l'efficacité du Diéthyl-stilbestrol (1 mg/j) réalisée par ATALA [2] sur 26 patients ayant des bouffées de chaleur après castration note une amélioration chez plus de 80% des patients sous diéthyl-stilbestrol et chez environ 20% des patients prenant un placebo. Le Diéthyl-Stilbestrol semble efficace. Il présente un effet dose-dépendant [2, 22]. Il est conseillé, en raison de ses effets secondaires, de l'utiliser à des doses inférieures ou égales à 1 mg/jour [22]. On note à cette dose, un effet significativement positif avec une disparition quasi-complète des bouffées de chaleur. Les principaux effets secondaires retrouvés à ces doses sont: une gynécomastie plus ou moins associée à une sensibilité du mamelon.

Selon le VACURG, les doses inférieures à 1 mg/jour ne sont pas associées à une augmentation du risque cardiovasculaire mais il est cependant conseillé de ne pas le prescrire chez des sujets ayant des antécédents cardiovasculaires [22, 31].

• KRAMER [17] a démontré au cours d'une étude multicentrique en double aveugle contre placebo sur 273 patients souffrant de bouffées de chaleur après castration, l'efficacité de l'Acétate de Cyprotérone (150 mg/j) chez 80% des sujets. Son effet semble lui aussi dose-dépendant. Les doses utilisées varient de 150 à 300 mg par jour selon les études [12, 17]. On peut retrouver comme effets indésirables les plus fréquents une gynécomastie plus ou moins douloureuse, une lassitude, voire une asthénie nécessitant parfois une diminution des posologies [12]. Les complications cardio-vasculaires, quand elles apparaissent, nécessitent l'arrêt du traitement. On les retrouve chez plus de 3% des patients à la dose d'environ 150mg/j [1].

• LOPRINZI [20] a démontré dans une étude prospective en double aveugle contre placebo sur 66 patients ayant des bouffées de chaleur après castration l'efficacité de l'acétate de mégésterol. L'acétate de Mégésterol semble lui aussi avoir une efficacité dose-dépendante, on retrouve une amélioration chez 80% des patients à la dose de 20 mg/jour, 89% à la dose de 40 mg/jour et 98% à la dose de 80 mg/jour. Selon cette même étude, il existe un délai de 2 à 3 semaines avant que le traitement ne soit efficace, et on note un effet récurrent quelques semaines après l'arrêt du traitement. Des études utilisant l'acétate de mégésterol dans le traitement palliatif des cancers du sein à des doses de 800 mg/j retrouvent comme principaux effets indésirables la prise de poids, les perturbations lipidiques, les accidents thrombo-emboliques et cardio-vasculaires. A noter qu'il a été reporté des cas d'impuissance masculine sous traitement à forte dose (800 mg/j) [20].

D'après l'étude de LOPRINZI [20] l'acétate de mégésterol aux doses utilisées (20 à 80 mg/j) dans le traitement des bouffées de chaleur retrouve comme effet secondaire principal une stimulation de l'appétit, qui semble dose dépendante, à l'origine d'une prise de poids. Les autres effets secondaires et notamment cardio-vasculaires ne semblent pas être retrouvés avec de faibles doses (environ 100mg/j).

CONCLUSION

Les bouffées de chaleur représentent un effet secondaire fréquemment rencontré au cours d'un blocage androgénique pour cancer prostatique. Elles affectent 70 à 75% de la population exposée. Elles sont qualifiées de gênantes par plus de 75% d'entre-eux et sont ressenties comme une gêne importante par plus de 40% des sujets. Elles altèrent donc de façon importante la qualité de vie des patients concernés et représentent un problème réel. La prise en charge de ces bouffées de chaleur peut faire appel à plusieurs types de traitement.

• Les oestrogènes, bien qu'efficaces, ne semblent plus indiqués dans ce cadre, d'autant plus qu'ils auraient un rôle synergique vis à vis de l'action des androgènes au niveau de la glande prostatique. De plus, ils sont responsables d'une augmentation de la morbidité cardiovasculaire.

• L'acétate de cyprotérone, dont l'efficacité n'est plus à démontrer. On note une disparition des bouffées de chaleur dans la plupart des études réalisées chez environ 80% des sujets traités par l'acétate de cyprotérone à la dose de 150mg/j. L'efficacité de ce traitement est dose dépendante. Il est, lui aussi, responsable d'une augmentation de la morbidité cardio-vasculaire.

• L'acétate de mégésterol, progestatif pur, vient d'être proposé dans le traitement des bouffées de chaleur. On observe une disparition quasi-complète (98%) des bouffées de chaleur chez les sujets prenant 80mg/j d'acétate de mégésterol. Son principal effet secondaire, à cette dose semble être une prise de poids essentiellement liée à une stimulation de l'appétit. Bien qu'elle semble faible, la morbidité cardio-vasculaire n'est actuellement pas connue à ces doses. L'acétate de mégésterol semble donc être efficace dans le traitement des bouffées de chaleur apparaissant sous traitement hormonal dans les cancers de la prostate. Cependant sa place reste à définir.

- Doit-on le proposer en première intention avant même l'apparition des bouffées de chaleur?
- Doit-on le proposer dès l'apparition des bouffées de chaleur?

Seule une étude comparative permettrait réellement d'apprécier l'efficacité et la tolérance de ces deux types de molécules.

REFERENCES

1. ABOURACHID H., BIDAUD Y., BOUCHIE J.M. et al. Enquête rétrospective sur l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en monothérapie dans le traitement du cancer de la prostate. Abstr. hôpital, 1994, Schering S.A.
2. ATALA A., AMIN M., HARTY J.I. Die thylistilbestrol in treatment of post-orchietomy vasomotor symptoms and its relationship with serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and testosterone. Urology, 1992, 39, 108-110.
3. BELAND G., ELHILALI M., FRADET Y. et al. Etude randomisée en double aveugle comparant l'association orchidectomie et placebo à orchidectomie et Anandron dans le cancer de la prostate métastaté. Prog. Urol., 1992, suppl. vol.2, 31-36.
4. BERGA S.L., YEN S.S.C. Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol., 1989, 30, 177-184.
5. BOCCON-GIBOD L., FOURNIER G., BOPTTET P. et al. Flutamide versus orchietomy in patients with metastatic prostate carcinoma. 11th Congress of the European Association of Urology, 1994, Abs. 25, Berlin.
6. BUCCHOLZ N.P., MATTARELLI G., BUCCHOLZ M.M.H. Postorchietomy hot flushes. Eur. Urol., 1994, 26, 120-122.
7. CASPER R.F., ALAPIN-RUBILLOVITZ S. Progesterins increase endogenous opioid peptide activity in post-menopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, 60, 34-36.
8. CASPER R.F., YEN S.C.C. Neuroendocrinology of menopausal flushes : an hypothesis of flush mechanism. Clin. Endocrinol., 1985, 22, 293-312.
9. CHARIG C.R., RUNDLE J.S. Flushing, long term side effect of orchietomy in treatment of prostatic carcinoma. Urology, 1989, 33, 175 -178.
10. DECENSI A.U. , BOCCARDO F., GUARNERI D. et al. Monotherapy with flutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. J. Urol., 1991, 146, 377-381.
11. DELAERE K.P.J., VAN-THILLO E.L. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. Seminars in Oncology, 1994, 18, 13 -18.
12. EATON A.C., Mc GUIRE N. Cyproterone acetate in treatment of post -orchietomy hot flushes. Double blind crossover trial. Lancet, 1983, Dec., 1366.
13. GRIFFITHS K., AKASA H., EATON C.L. et al. Regulation of prostatic growth in «The second international consultation on benign prostatic hyperplasia», 1993, Eds. Synthelabo, 47-85.
14. KAISARY A.V., TYREL C., BEACOCK C., LUNGLMAYR G., DEBRUYNE F. Casodex an acceptable monotherapy for advanced prostate cancer? Preliminary results of a randomized trial against castration. Urology, 1992, 587 -590.
15. KAISARY A.V., TYREL C.J., PEELING W.B., GRIFFITHS K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchietomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. Brit. J. Urol., 1991, 67, 502 -508.
16. KARLING P., HAMMAR M., VARENHORST E. Prevalence and duration of hot flushes after surgical or medical castration in men with prostatic carcinoma. J. Urol., 1994, 152, 1170-1173.
17. KRAMER P., ANDRZEJAK-NOLTEN N., KALLISCHNIGG G., NEUMANN F. Prevention of hot flushes with CPA in the hormonal treatment of prostatic cancer. Results of a placebo-controlled double blind trial. In «3rd international symposium on recent advances in urological cancer diagnosis and treatment». Paris, 1992, p. 111-115.
18. KHOURY S., CHATELAIN C., MURPHY G., DENIS L., MECHALI P. Le cancer de la prostate en questions, traitement et méthodes, le traitement hormonal, pp. 71-100, ICI Pharma.
19. LOPRINZI C.L., GOLDBERG R.M., O'FALLON Jr. Transdermal clonidine for ameliorating post -orchietomy hot flushes. J. Urol., 1994, 151, 634-636.
20. LOPRINZI C.L., MICHALAK J.C., QUELLA S.K. et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flushes. N. Engl. J. Med., 1994, 331, 347-352.
21. McCALLUM K.A., READING C. Hot flushes are induced by thermogenic stimuli. Brit. J. Urol., 1989, 64, 507 -510.
22. MILLER J.I., AHMANN F.R. Treatment of castration induced menopausal symptoms with low dose of diethylstilbestrol in men with advanced prostate cancer. Urology, 1992, 40, 499-502.
23. MOON T.D. Cyproterone acetate for treatment of hot flushes after orchietomy (Letter to the editor). J. Urol., 1986, 134, 155.
24. NEUMANN F., EL ETREBY M.F., HABENICHT U.F., RALDMAIER A., BORMACHER K. Advantages and disadvantages of different types of antiandrogens in the conservative treatment of prostatic cancer. In «Hormonal therapy of prostatic diseases : Basic and clinical aspects». International symposium, Milan, 1987. Eds. M. Motta, N. Serio.
25. PARRA R.O., GREGORY J.G. Treatment of post -orchietomy hot flushes with transdermal administration of clonidine. J. Urol., 1990, 143, 753-754.
26. RALDMAIER A., BORMACHER K., NEUMANN F. Bouffées de chaleur : mécanisme et prévention. Extrait des Comptes Rendus de Thérapeutique et de Pharmacologie Clinique. Tome 8, 88, Dec. 1992.
27. RICHARD F. Enquête épidémiologique prospective sur le cancer de la prostate en France. Prog. Urol., 1992, suppl. vol. 2, 37-40.
28. SCHRODER F.H. Pure antiandrogens as monotherapy in prospective studies of prostatic carcinoma. Progress in clinical and biological research, 1990, 359, 93 -103.
29. SMITH J.A. A prospective comparison of treatments for symptomatic hot flushes following endocrine therapy for carcinoma of the prostate. J. Urol., 1994, 152, 132-134.
30. STEEL P.A., JUDD S.J. Role of endogenous opioids in reducing the frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion induced by progesterone in normal women. Clin. Endocrinol., 1986, 25, 669 -674.
31. STEINFELD A.D., REINHARDT C. Male climacteric after orchietomy in patient with prostatic cancer. Urology, 1980, 16, 620 -622.

SUMMARY

Hot flushes and hormonal treatment for prostatic cancer.

Androgen suppression in the context of the treatment of prostatic cancer is responsible for hot flushes in 75% of patients, which alter the quality of life to varying degrees depending on the patient. They constitute a source of major discomfort in 30 to 40% of patients. The pathophysiology of this effect is now known and involves : sex steroids, central opiates and intrahypothalamic catecholamines. The incidence of hot flushes appears to vary according to the type of hormonal treatment administered. The various treatments available are not equally effective. Nonhormonal treatments are of little value. Hormonal treatments : oestrogens and steroidal antiandrogens are the most effective. Progestogens also appear to be just as effective or even more effective than these other agents, with negligible adverse effects at the doses used in this indication.

Key words : Prostatic cancer, hot flushes, endocrine treatment, megestrol acetate.

Manuscrit reçu le 20 juin 1995, accepté : septembre 1995.

Adresse de correspondance : Dr. N. Mottet, Service Urologie-Andrologie, Centre hospitalier et universitaire de Nîmes, 5, rue Hoche, B.P. N° 26, 30029 Nîmes Cedex.