

ÉTUDE COMPARATIVE DU DIÉTHYLSTILBŒSTROL ET DU 17 BÊTA-ŒSTRADIOL PER-CUTANÉ DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

A. STEG¹, G. BENOIT¹,
P. MAISONNEUVE², F. TALLET³,
K. NAHOUL⁴, Y. SULTAN²,
D. RAICHWARG³, M.A. LIMOUSIN-
LAMOTTE⁵

STEG A., BENOIT G., MAISONNEUVE P., TALLET F., NAHOUL K., SULTAN Y., RAICHWARG D., LIMOUSIN-LAMOTTE M.A. — Étude comparative du diéthylstilbœstrol et du 17 bêta-œstradiol per-cutané dans le traitement du cancer de la prostate. *Ann. Urol.*, 1983, 17, n° 4, 197-202.

STEG A., BENOIT G., MAISONNEUVE P., TALLET F., NAHOUL K., SULTAN Y., RAICHWARG D., LIMOUSIN-LAMOTTE M.A. — A comparative study of percutaneous 17 beta-estradiol and diethylstilbestrol in the treatment of prostatic cancer. (*In French*). *Ann. Urol.*, 1983, 17, n° 4, 197-202.

RÉSUMÉ : Cinquante-six malades porteurs d'un cancer de la prostate jamais traité, ont été répartis au hasard en deux groupes pour un traitement de 3 mois. Vingt-sept malades ont été traités par 3 mg de diéthylstilbœstrol (DES), 29 malades ont été traités par 10 mg de gel de 17 β-œstradiol (E2). Cette étude comparative montre que l'effet du DES est plus net que celui de l'E2 sur le cancer de la prostate et sur la chute de la testostérone. A l'opposé, le DES est responsable de 5 accidents thrombo-emboliques dont 2 mortels, alors que l'E2 ne s'est accompagné d'aucun accident de ce type. Le DES et l'E2 augmentent le taux de HDL-cholestérol, alors que seul le DES augmente le taux des triglycérides et augmente la consommation du facteur VIII.

SUMMARY : Fifty-six patients with previously untreated prostatic cancer were divided into two random groups for a period of three months' treatment. 27 patients were treated with a daily dose of 3 mg of diethylstilbestrol (DES) administered per os and 29 patients were treated with two applications per day of an ointment containing 5 mg of 17 beta-diethyl-estradiol per dose. This study shows that the clinical effects were more dramatic in the DES group, with a sharper drop in the free plasma testosterone level, than in the E2 group. On the other hand, 5 early thromboembolic complications — two of which were fatal — were noted in the DES group, whereas there were no such complications in the E2 group. Both DES and E2 raise the HDL level, but only DES increases triglycerid and enhances consumption of coagulation factor VIII.

MOTS-CLÉS : Cancer de la prostate. — Traitement hormonal. — Complications thrombo-emboliques.

KEY-WORDS : Prostatic cancer. — Hormone therapy. — Thrombo-embolic complications.

Le risque cardio-vasculaire, lors de l'administration de diéthylstilbœstrol (DES) dans le cancer de la prostate a été largement décrit [8, 9, 35].

Pour diminuer ce risque cardio-vasculaire et pour préserver l'effet bénéfique du traitement hormonal, nous avons proposé [37] d'utiliser un œstrogène naturel : le 17 β-œstradiol (17 β-E2) administré par voie per-cutanée pour lui éviter d'être métabolisé dans le foie avant d'atteindre ces organes cibles.

Le but de ce travail est de comparer les effets cliniques et métaboliques de DES et du 17 β-E2 avant et après trois mois de traitement.

1. Clinique Urologique (P. A. Steg),
2. Service d'Hématologie (P. J. P. Levy),
3. Service de Biochimie A (P. Yonger),
Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75674 PARIS cedex 14.
4. Fondation de Recherche en Hormonologie, 67, bd Pasteur, 94260 FRESNE.
5. Service d'Exploration Métabolique et Nutritionnelle (D' Apfelbaum), Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75018 PARIS.

TABLEAU I. — Résultats cliniques.

	DES	E2	
Phlébite	1	0	
Phlébite + embolie pulmonaire	1	0	
Accident vasculaire cérébral	1	0	
Infarctus du mésentère	(†) 1	0	
Coagulation intra-vasculaire disséminée	(†) 1	0	
% d'accidents	20 %	0 %	P < 0,05
% d'amélioration locale	58 %	35 %	P < 0,05

MALADES ET MÉTHODES

Nous avons inclus dans ce travail les malades porteurs d'un cancer de la prostate confirmé histologiquement et jamais traité. Nous en avons exclu les malades ayant déjà présenté des accidents cardio-vasculaires et/ou thrombo-emboliques. Le choix du traitement a été fait par randomisation.

Les malades ont été traités 3 mois :

— soit par 3 mg de DES per os, administré en trois prises journalières ;

— soit par deux doses de 17 β -E2, administré sur la peau de l'hypogastre, ce qui correspond à 600 gamma de 17 β -E2, compte tenu du coefficient de l'absorption cutanée.

Aucun malade n'a été exclu de ce travail après randomisation, même si le traitement n'a pas été régulièrement suivi.

Résultats

Vingt-sept malades dont l'âge moyen est de 73,3 ans \pm 8,6, ont été traités par le DES. Il s'agissait localement de 4 malades de stade A, de 12 malades de stade B et de 11 malades de stade C.

Un malade a été perdu de vue, deux malades sont décédés. Le premier qui présentait un cancer de prostate avec métastases osseuses généralisées, confirmées histologiquement, a présenté une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) ; le deuxième malade qui n'avait pas d'antécédent cardio-vasculaire particulier est décédé d'un infarctus de l'artère mésentérique inférieure.

Trois malades ont présenté un accident vasculaire. Un premier malade a présenté une phlébite isolée, un second malade a présenté une phlébite compliquée d'embolie pulmonaire, un troisième malade a présenté un accident vasculaire cérébral.

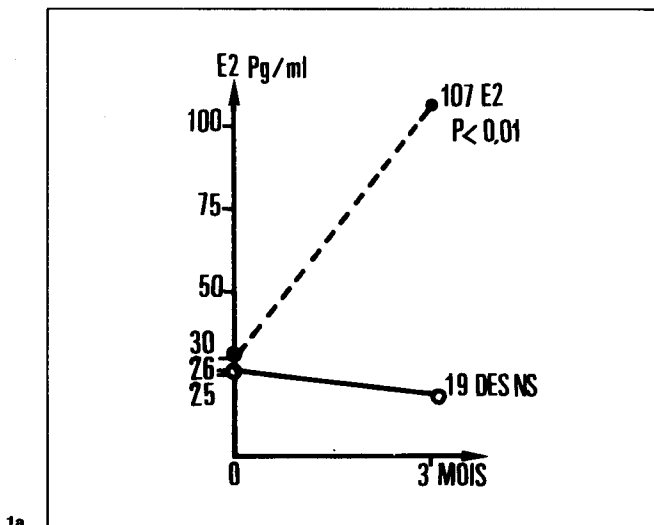
Parmi ces malades, 58 % ont été améliorés par le traitement médical.

Vingt-neuf malades dont l'âge moyen est de 73,2 \pm 8 ans, ont été traités par le 17 β -E2. Localement il s'agissait de 5 stades A, de 6 stades B et de 18 stades C.

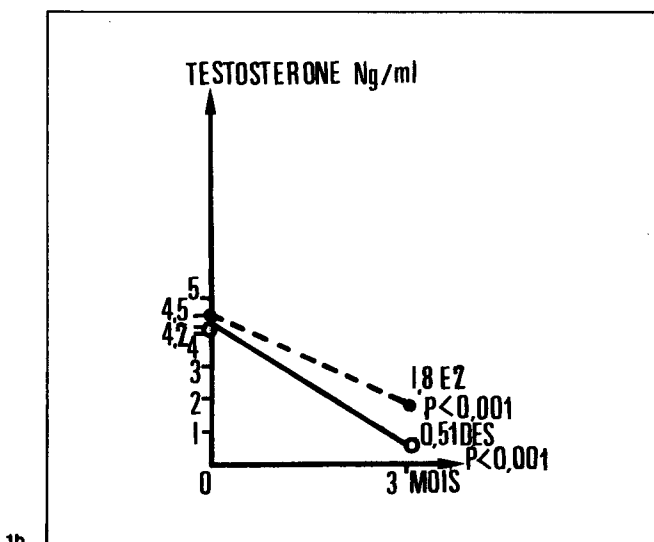
Trois malades ont été perdus de vue, aucun malade n'est décédé, aucun malade n'a présenté d'accident cardio-vasculaire ou thrombo-embolique.

Trente-cinq pour cent des malades ont été améliorés par le traitement médical.

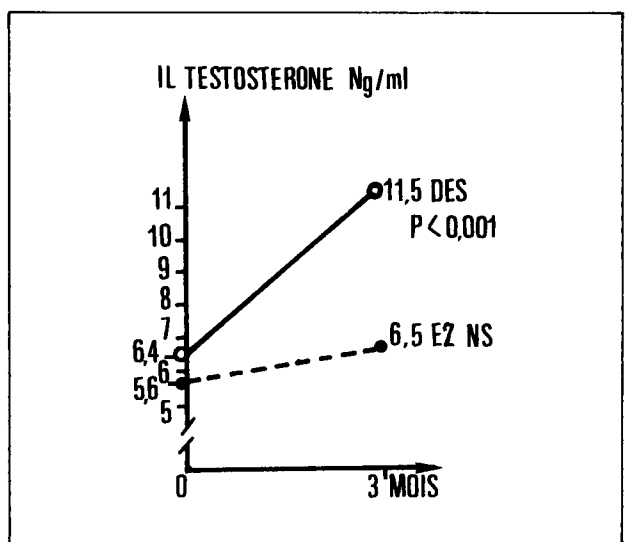
Les résultats sont résumés dans le tableau I et sur les figures 1, 2, 3 et 4.



1a



1b



1c

Fig. 1. — Bilan hormonal. a) Après administration de l'E2 par voie per-cutanée il existe une augmentation statistiquement significative de l'E2 plasmatique. b) La chute de la testostérone est plus nette avec le DES qu'avec l'E2. c) L'augmentation de l'index de liaison (IL) de la testostérone est plus nette avec le DES qu'avec l'E2.

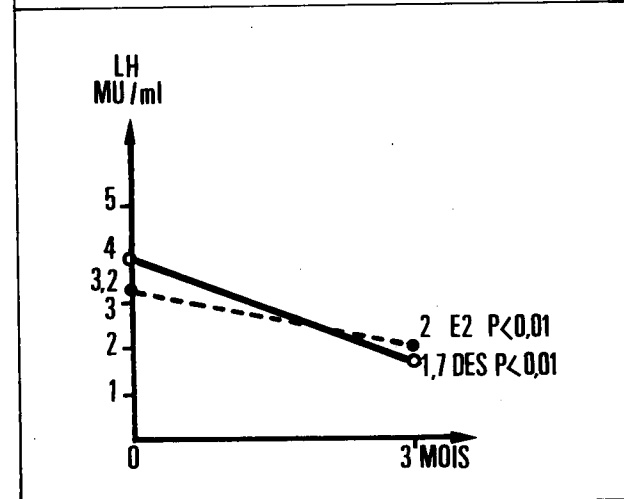
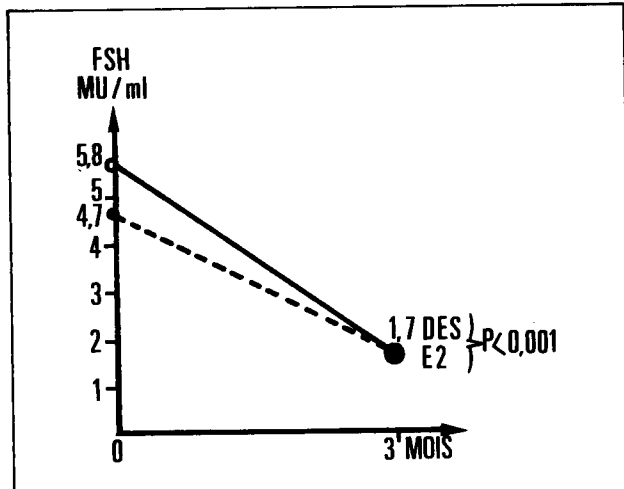


Fig. 2. — Bilan hormonal. Le DES comme l'E2, freine de manière significative la FSH (a) et la LH (b).

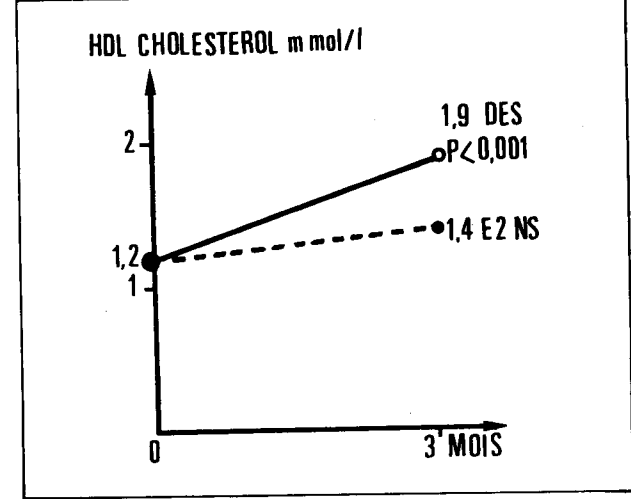
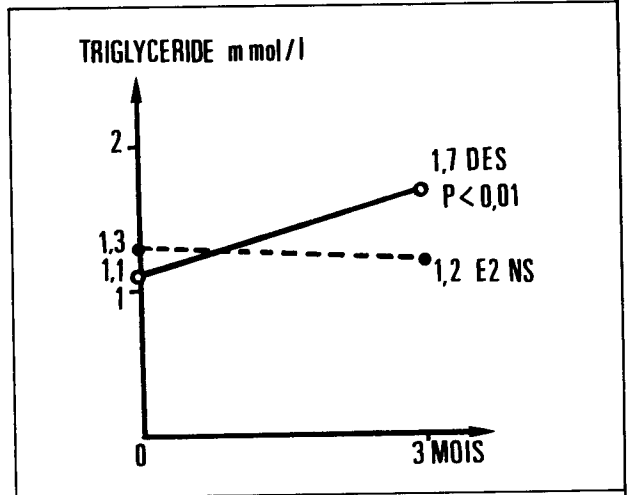


Fig. 3. — Bilan lipidique. a) Seul le DES augmente significativement les triglycérides. b) Le DES, comme l'E2, augmente le HDL-cholestérol.

Les malades ont été étudiés *cliniquement* par la mesure de leurs troubles mictionnels, de leur volume prostatique au toucher rectal et par une urographie intraveineuse.

Biologiquement, nous avons étudié le bilan hormonal : les dosages de la testostérone (T), de l'œstradiol (E2), de la FSH, de la LH, de l'index de liaison de la testostérone ont été réalisés par méthode radio-immunologique.

L'étude des lipides, qui a comporté l'étude des triglycérides, a été réalisée à l'auto-analyseur. Les mesures des lipoprotéines (HDL-cholestérol) ont été réalisées par des tests turbidimétriques après un jeûne de 12 h pour éviter la présence de chylomicon.

Dans le bilan de la coagulation, nous avons choisi d'étudier le VIII-coagulant, le VIII-antigène, le VII, le V, l'anti-thrombine III (AT3) par la méthode de Mancini et par méthode immunologique.

En cas d'accident thrombo-embolique ou cardio-vasculaire survenant durant les trois mois, le traitement a été arrêté et le deuxième dosage n'a pu être réalisé. Les comparaisons ont été faites pour les critères qualitatifs par le test du χ^2 et pour les critères quantitatifs par le test de T.

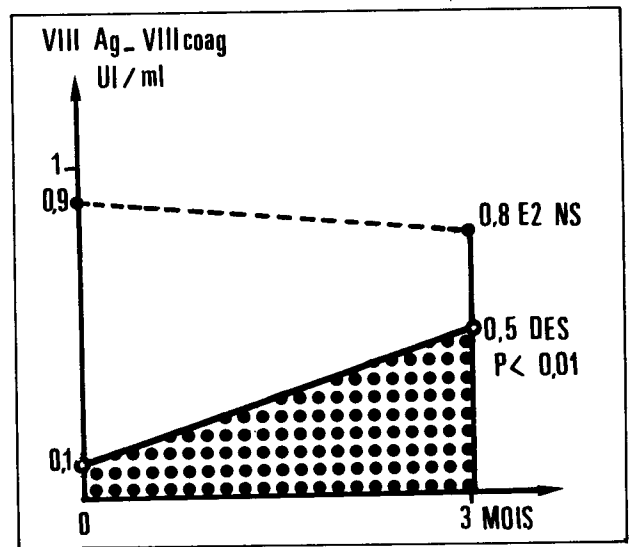


Fig. 4. — Bilan de la coagulation. Le DES favorise une consommation du facteur VIII comme le montre l'augmentation de la différence VIII Ag-VIII Coag. (VIII Ag : VIII-antigène ; VIII Coag : VIII-coagulant).

DISCUSSION

L'étude des deux populations montre qu'elles sont strictement comparables : l'âge est comparable.

Bien qu'il existe plus de formes évoluées dans le groupe 17 β -E2 que DES, la différence n'est pas statistiquement significative par le test du χ^2 . Cependant, la chute de la testostérone, qui est un bon marqueur de surveillance des traitements hormonaux [5, 34, 38], est statistiquement différente ($P < 0,001$) entre le groupe traité par le DES : T = 0,51 ng/ml et le groupe traité par le 17 β -E2 : T = 1,8 ng/ml. Cette différence d'activité hormonale réduit la portée des comparaisons.

Sur le plan clinique, nous n'avons retrouvé de troubles thrombo-emboliques que chez les malades traités par le DES tandis qu'avec le 17 β -E2, nous n'avons retrouvé aucun accident cardio-vasculaire. Cette différence est statistiquement significative par le test du χ^2 , $P < 0,05$.

L'action locale du DES est plus nette que celle obtenue avec le 17 β -E2 ($P < 0,01$). Ce résultat s'explique par la présence de stades plus avancés dans le groupe 17 β -E2 et surtout par une imprégnation œstrogénique moindre dans ce groupe, comme en témoigne la chute moins importante de la testostérone.

L'étude hormonale montre que le 17 β -E2, comme le DES, freine l'hypophyse avec une chute significative dans les deux cas de la LH : $P < 0,01$ et de la FSH : $P < 0,001$ [27]. Elle montre aussi que le DES ne modifie pas le taux des œstrogènes circulants E2, mais qu'il augmente l'index de liaison de la testostérone, témoin de l'augmentation de la SHBG libre : $P < 0,001$ [23, 25], tandis que le 17 β -E2 augmente de manière significative $P < 0,001$, le taux de E2, sans que le 17 β -E2 n'entraîne de modification du taux de l'index de liaison de la testostérone montrant que la SHBG est occupée par le 17 β -E2.

L'étude du bilan lipidique montre que le DES et le 17 β -E2 augmentent le taux de HDL-cholestérol ($P < 0,001$), tandis que seul le DES augmente de manière significative les triglycérides ($P < 0,001$) [35].

L'étude du bilan de la coagulation initiale retrouve certaines des anomalies déjà rencontrées chez les malades porteurs de cancer de la prostate. Il existe, en effet, une augmentation significative du taux du facteur VIII-coagulant et VIII-antigène [10, 35].

Après traitement, le DES, comme le 17 β -E2, ne provoque pas les anomalies caricaturales qui ont déjà pu être signalées : augmentation du facteur X, augmentation du facteur VII, chute de l'AT3 [12, 14, 39]. Dans notre série, seul le DES diminue le VIII-coagulant : $P < 0,01$.

On peut donc estimer que le DES est responsable d'un risque thrombo-embolique certain, encore convient-il de préciser que les accidents de CIVD ne peuvent être pris en compte ; on les retrouve en

effet, avec une certaine fréquence chez les malades porteurs de cancer de la prostate, avec diffusion métastatique. Ces CIVD sont théoriquement améliorés par les œstrogènes [26, 31].

Seuls, les accidents thrombo-emboliques, artériels ou veineux, sont classiques avec les œstrogènes de synthèse comme les contraceptifs oraux [4, 14]. Nous les avons rencontrés 5 fois chez les 26 malades suivis pendant leurs 3 premiers mois de traitement sous DES.

Les modifications des HDL et des triglycérides sont fondamentalement différentes. On sait en effet que le HDL-cholestérol est lié inversement au risque athérogène : l'augmentation du HDL-cholestérol est lié significativement à la diminution du risque athérogène [11, 16, 20, 24, 28, 29, 32]. Ce HDL-cholestérol est en effet considéré comme un facteur de l'épuration du cholestérol artériel [3, 15, 16]. Le DES et le 17 β -E2 protégeraient donc tous deux contre ce risque d'athérome.

Cependant si les triglycérides ne sont pas liées au risque athérogène, elles sont largement en cause dans le risque thrombo-embolique [12, 20, 21, 22]. L'augmentation des triglycérides ne se retrouve qu'avec le DES, comme lors de l'administration des contraceptifs oraux. Cette augmentation semble liée au passage premier du principe actif dans le filtre hépatique où il stimule les processus enzymatiques favorisant l'hyper-production des lipoprotéines liées aux triglycérides [7, 22].

Par quel mécanisme se produisent les accidents thrombo-emboliques ?

Les anomalies des facteurs de la coagulation, même si elles sont indiscutables, ne paraissent pas suffisantes pour expliquer ces accidents.

Nous n'avons pas étudié ici les modifications des activateurs pariétaux de la fibrinolyse [2] ni les complexes immuns que l'on retrouve chez 95 % des femmes ayant présenté un accident cardio-vasculaire sous pilule [1, 5].

En fait, les anomalies des lipides, au premier rang desquelles l'augmentation significative des triglycérides, peuvent être prises en compte.

On sait en effet que les œstrogènes, par le biais des plaquettes, des lipoprotéines, des triglycérides, favorisent la prolifération de l'endothélium vasculaire [3, 12] et que les triglycérides ont une action sur l'activité plaquettaire [12, 27].

Ces accidents thrombo-emboliques avec le DES sont suffisamment caricaturaux pour réduire les indications avec ce type de traitement sans prévention efficace du risque thrombo-embolique. Ils justifient la recherche d'autres formes d'œstrogénothérapie, si l'on veut préserver l'effet bénéfique des œstrogènes sur le cancer de la prostate hormono-sensible.

Nous avons porté notre effort sur l'étude d'un œstrogène naturel : le 17 β -E2. Nous avons montré qu'il était bien absorbé chez l'homme, qu'il provoquait une freination hypophysaire nette. Cependant,

la dose absorbée est actuellement insuffisante pour freiner la sécrétion de la testostérone au même taux que 3 mg de DES.

La voie d'absorption per-cutanée a pour but d'éviter un métabolisme hépatique trop précoce. Il est théoriquement possible d'atteindre ce but par l'absorption d'œstrogène sous forme micronisée [7, 13] qui, pourtant, est absorbé par voie portale ou par liaison de l'œstrogène avec l'acide décanoïque [4]. Cependant, l'administration intra-pariétale, sous forme d'implantation sous-cutanée, d'injection intramusculaire ou d'administration par voie per-cutanée est plus satisfaisante car elle évite le passage hépatique précoce et constitue un réservoir où la voie per-cutanée permet au mieux une libération à taux constant de 17 β -E2.

Pourtant, comme nous le montre cette étude, nous avons rencontré deux écueils.

Le 17 β -E2 a été *trop faiblement administré*, car il est trop faiblement dosé dans la pommade utilisée dans le commerce et car l'application sur la peau hypogastrique épaisse a un moins bon coefficient d'absorption qu'une peau plus fine comme celle des avant-bras par exemple. Il est possible qu'une dose équivalente à 15 ou 20 mg de gel, appliquée sur les avant-bras, puisse permettre d'abaisser la testostérone au-dessous de 1 ng/ml. La commercialisation d'une pommade plus concentrée est donc souhaitable, ainsi que l'utilisation de site d'absorption plus efficace.

Le *deuxième écueil* est d'ordre *psychologique* car il est encore difficile de faire comprendre au malade et au médecin, l'importance d'un traitement au long cours sous la forme d'une simple pommade, sans une meilleure information.

CONCLUSION

Cet essai confirme cliniquement à la fois l'effet du DES sur le cancer prostatique et son risque thrombo-embolique.

Le bilan métabolique que nous avons réalisé montre que le DES s'accompagne de deux modifications métaboliques statistiquement significatives :

- augmentation du taux des triglycérides ;
- consommation du facteur VIII ;

D'autres investigations étudiant la dynamique de la coagulation seront utiles pour connaître la responsabilité de l'augmentation des triglycérides dans la genèse de ces accidents thrombo-emboliques.

La recherche de nouveaux œstrogènes et de nouvelles voies d'administration est donc nécessaire : le 17 β -E2, hormone naturelle féminine, n'induit aucun incident thrombo-embolique. Il nous semble donc qu'une dose plus importante doit être proposée pour être aussi efficace que 3 mg de DES. Un gel deux fois plus concentré est donc actuellement à l'étude.

RÉFÉRENCES

1. ABBOU C.C., BEAUMONT V., CHOPIN D., DEBURGE J.P., BEAUMONT J.L., AUVERT J. — Traitement du cancer prostatique par le diéthylstilbestrol. Détection du risque vasculaire. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 15, 1067-1071.
2. ASTEDT B. — New aspects of the thrombogenic effect of oral contraceptives. *Amer. Heart J.*, 1975, 90, 1, 1-3.
3. BASDEVANT A., LIGNIERES B. de, MAUVAIS-JARVIS P. — Effets des contraceptifs oraux sur la paroi des vaisseaux. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 8, 519-522.
4. BASDEVANT A., MAUVAIS-JARVIS P. — Œstrogénothérapie et risque vasculaire. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 25, 1753-1756.
5. BEAUMONT V., BEAUMONT J.L. — Thromboses vasculaires secondaires à la prise d'œstro-progestatifs de synthèse. *Nouv. Presse Méd.*, 1981, 10, 503-507.
6. BECK P.H., McANINCK J.W., GOEBEL J.L., STUTZMAN R.E. — Plasma testosterone in patients receiving diethylstilbestrol. *Urology*, 1978, 11, 157-160.
7. BERCOVICI J.P., DARRAGON Th. — Les voies d'administration des stéroïdes sexuels naturels. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 9, 3, 179-183.
8. BLACKARD C.E., DOE R.P., MELLINGER G.T., BYAR D.P. — Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer*, 1970, 26, 249-255.
9. BYAR D.P. — The veterans administrations cooperative urological research group's study of cancer of the prostate. *Cancer*, 1973, 32, 1127.
10. CASTANIER M., SCHOLLER R. — Dosage radio-immunologique de l'estrone et de l'estradiol 17 β plasmatique. *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, 1971, 271, 1787-1789.
11. CARLSSON S., ASTEDT B. — Estrogenic-treatment of prostatic cancer lowers the fibrinolytic activity in vein walls. *J. Urol. Nephrol.*, 1974, 8, 169-172.
12. CASTELLI W.P., DOYLE J.T., GORDON T., HAMES C.G., HJORTLAND M.C., HULLEY S.B., KAGAN A., ZUKEL W.J. — HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. *Circul. Res.*, 1977, 55, 767-772.
13. CONARD J., BOUSSER M.G., SAMAMA M. — Contraceptifs oraux et thromboses : épidémiologie. Anomalies biologiques. *Rev. Méd. (Paris)*, 1976, 34, 1849-1861.
14. DADA O.A., LAUMAS V., LANDGREN B.M., CEKAN S.Z., DIEZFALUSY E. — Effect of graded oral doses of estradiol on circulating hormonal levels. *Acta Endoc.*, 1978, 88, 754-767.
15. DAVIES T., McNICOL G.P., FIEDHOUSE G., GALLACHER J.C., NORDIN B.E. — Comparaison des effets du succinate d'œstrol et de l'éthinyl-œstradiol sur la coagulation sanguine, la fonction plaquettaire et la fibrinolyse à la post-ménopause. *Front Rech. Hormonale*, 1975, 3, 192-206. Bâle, Karger.
16. DELAS B. — Modification des lipides et lipoprotéines plasmatiques liée aux œstrogènes et aux progestatifs. *Nouv. Presse Méd.*, 1979, 39, 3094.
17. DEWAILLY Ph., DEDONDER E., FIEVET C., CAMPOS E., MOULIN S., SEZILLE G., DUBOIS G., JAILLARD J. — Taux plasmatiques des apoprotéines B et A1 en relation avec le cholestérol et les triglycérides. *Nouv. Presse Méd.*, 1981, 10, 151-156.
18. CISEN M., NAFF H.E., VOCK R. — Inhibition of platelet aggregation caused by estrogen treatment in patients with carcinoma of the prostate. *J. Urol. (Baltimore)*, 1975, 114, 93-97.
19. FLORES ESTEVERA J., MEDIVA-SANTILLAN R., BERA DOMINGUEZ H., VILLALPANDO-CASAS, MARTINEZ-ROMERO M.A., NAVARETTE L.R., MARTIN-LOMBARD M.E. — Effect of diethylstilbestrol on plasma testosterone levels during 24 hours study comparing doses of 1 mg 5 times daily, and 1 mg 3 times daily. *J. Urol. (Baltimore)*, 1980, 123, 887-889.
20. GEARHART J.P., WITHERINGTON R., COLEMAN C.H. — Subcutaneous estradiol pellet implantation in management of advanced prostatic carcinoma. *Urology*, 1981, 17, 44-48.
21. GORDON T., CASTELLI W.P., HJORTLAND M.C., KANNEL W.B., DAWBER T.R. — High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Amer. J. Med.*, 1977, 62, 707-713.
22. HULLEY S.B., HOSEMAN R.H., BAWOL R.D., BRAND R.J. — The association between triglycerids and coronary heart disease. *New Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1383-1389.
23. KIM H.S., KALKHOFF R.K. — Altered apolipoproteins in sex steroid treated rat. *Metabolism*, 1978, 27, 571-587.
24. LOEPER J., GOY-LOEPER J., JENY R., LIGNIERES B. de — Effets comparés de l'œstrol 17 β et de l'éthinyl-œstradiol sur la triglycéridémie. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 9, 2229-2232.
25. LUKKARIEN O., HAMMOND G.L., KONTTURI M., VIHKO R. — Testicular steroid secretions and peripheral serum steroid concentrations in patients with prostatic carcinoma after short-term estrogen treatment. *Invest. Urol.*, 1979, 16, 453-456.
26. MILLER N.E., FORDE O.H., FHELLE D.S., TYOS O.D. — The tromson heart study. High density lipoprotein and coronary heart-disease. A prospective case control study. *Lancet*, 1977, 7, 965-967.
27. NOLTEN W.E., SHOLETON L.J., SRIVASTAVA L.S., KNOWLES H.C., WERK E.E. — The effects of diethylstilbestrol and medroxyprogesterone acetate on kinetics and production of testosterone in patients with prostatic carcinoma. *J. Clin. Endocr.*, 1976, 43, 6, 1226-1233.

28. PERGAMENT M.L., SWANN W.R., BLACKARD C.E. — Disseminated intra vascular coagulation in the urologic patient. *J. Urol. (Baltimore)*, 1976, 116, 1-7.
29. PROUT G.R., KLIMAN B., DALY J.J., Mac LAUGHLIN R.A., GRIFFIN P.P., YOUNG H.H. — Endocrine changes after diethylstilbestrol therapy. *Urology*, 1976, 7, 2, 148-155.
30. RHOADS G.G., GULBRANDSEN C.L., KAGAN A. — Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 293-297.
31. ROGER M., NAHOUL K., TOUBLANC J.E., CASTANIER M., CANLORBE P., JOB J.C. — Les androgènes plasmatiques chez le garçon à la naissance et à l'adolescence. *Ann. Pédiat.*, 1979, 26, 239-245.
32. ROGER M., VERMANTI A., SOLDAT M.C., TARDY J., TRIBOUDEAU E., SCHOLLER R. — Etude simultanée des gonadotrophines, des œstrogènes, de la progestérone et de la 17 hydroxy-progestérone plasmatique au cours du cycle menstruel. *Nouv. Presse Méd.*, 1975, 4, 2173-2178.
33. ROSNEV W. — A simplified method for quantitative determination of testosterone, estradiol. Binding globuline activity in human plasma. *J. Clin. Endocr.*, 1972, 34, 983-988.
34. ROSS R., GLOMSET J.A. — The pathogenesis of atherosclerosis. *New Engl. Med.*, 1976, 295, 369-376.
35. SAGA S., STAMATAKIS J.D., THOMAS D.P., KAKKAR V.V. — Oral contraceptives, anti-thrombin III activity, and post-operative deep vein thrombosis. *Lancet*, 1976, 6, 509-511.
36. SAMAHA R.J., BRUNS T.N.C., ROSS G.J. — Chronic intravascular coagulation in metastatic cancer. *Arch. Surg.*, 1973, 106, 295-298.
37. SCHATZ C., JEANBLANC B., OFFNER M. — Cholesterol de la fraction lipoprotéine de haute densité. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 9, 3339-3342.
38. SEAL U.S., DOE R.P., BYAR D.P., CORLE D.K. — Response of plasma fibrinogen and plasminogen to hormone treatment and the relation of pretreatment values to mortality in patients with prostatic cancer. *Cancer*, 1976, 38, 1108-1117.
39. SHEARER R.J., HENDRY W.F., SOMMERVILLE I.F., FERGUSON J.D. — Plasma testosterone : an accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Brit. J. Urol.*, 1973, 45, 668-677.
40. SOTANIEMI E.A., KONTTURI M.J. — Serum lipid levels and thrombo embolic complications during estrogen therapy of prostatic cancer. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1975, 9, 89-93.
41. STEELE P., RAINWATER J. — Effects of dietary and pharmacologic alteration of serum lipids on platelet survival time. *Circulat. Res.*, 1978, 58, 365-367.
42. STEG A., BENOIT G. — Percutaneous 17 β -estradiol in treatment of cancer of prostate. *Urology*, 1979, 14, 373-375.
43. SYMES E.K., MILROY E. — An experimental approach to the optimum estrogen dosage in prostatic carcinoma. *Brit. J. Urol.*, 1978, 50, 562-566.
44. TALLET F., LEFEVRE G., BOISSON P., RAISCHWARG D., CANAL J. — Détermination des HDL-PL. Intérêt de la détermination du rapport PL/HDL-PL dans le dépistage du risque athérogène. *Act. Pharm. Biol. Clin.*, 1981 (in press).

DISCUSSION

M. THOMAS. — L'inconvénient du traitement par gel à base d'œstrogène réside dans la servitude d'administration transcutanée. L'obligation de « laisser sécher » le produit pendant 5 mn, les possibilités d'élimination par le sous-vêtement, empêchent parfois de connaître la dose réelle efficace à administrer.

M. QUENU. — Je désire rappeler les remous suscités hors du monde urologique, par la mise en cause des œstrogènes. Ces remous ont créé des difficultés, voire des refus de traitement œstrogénique par des patients qui refusaient ce traitement. J'appelle donc à la prudence et à la modération dans leurs propos mes collègues de la SFU.

A. STEG. — Je voudrais insister sur le fait que ces études sur l'œstrogénothérapie percutanée ne portent pas encore sur un nombre suffisant de patients et ne comportent pas encore le recul nécessaire pour autoriser des conclusions formelles. Notre travail confirme notre première impression, à savoir que l'administration par voie percutanée de 17 bêta-œstradiol ne comporte apparemment pas les risques cardio-vasculaires observés après administration per os de diéthylstilbœstrol. Mais comme nous l'avons vu, il apparaît également que cette œstrogénothérapie est cliniquement moins efficace que le DES et que la chute de la testostérone plasmatique n'est pas toujours aussi prononcée qu'avec l'œstrogénothérapie per os. Peut-être cette discordance tient-elle au fait que les patients n'appliquent pas toujours avec suffisamment de constance la pommade aux œstrogènes et dans la série que nous rapportons, nous avons constaté que plusieurs malades avaient interrompu de leur propre chef ce traitement. Nous n'avons pas pu les exclure de cette statistique compte tenu du fait qu'il s'agissait d'une série randomisée. Peut-être aussi cette action biologique insuffisante est-elle liée à la dose administrée. Nous étudions en ce moment les effets d'une double dose de 17 bêta-œstradiol percutané et nous nous efforçons d'obtenir des chutes de testostérone plasmatique au même niveau que celui observé après castration. En tout état de cause, il me faut insister sur la prudence qui doit encore présider actuellement dans le choix de l'œstrogénothérapie percutanée : celle-ci ne peut pas, pour l'heure, être considérée comme le traitement standard du cancer de la prostate métastasié.



PATHOLOGIE-BIOLOGIE

Rédaction : 46, bd de Latour-Maubourg - 75340 PARIS CEDEX 07

ABONNEMENTS

(10 numéros par an)

Service « Abonnements » : 15, rue Saint-Benoît - 75278 PARIS CEDEX 06 — Tél. (16.1) 548.42.60

FRANCE : 680 F

Étudiants, CES : 340 F

ÉTRANGER : 810 F

Abonnement couplé avec la SEMAINE DES HOPITAUX (*) : 1 100 F

(*) Réservé aux médecins

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après la réception du règlement.

Règlement au C.C.P. La Semaine des Hôpitaux Paris 877-22 F ou par chèque bancaire à l'ordre de La Semaine des Hôpitaux.