

Charles MYERS

I) PROGRAMME MEDICAMENTEUX

1) LA SANTE DES OS

La santé des os d'un malade du cancer de la prostate est mise à mal par une déprivation androgénique. C'est pourquoi, il lui est conseillé de surveiller ses apports en calcium ainsi que son niveau de vitamine D3 (cholécalférol). Les apports de calcium sont sujets à controverse puisque certains auteurs déconseillent les produits laitiers : dans ce cas, il est possible de prendre des suppléments en gélules (2 X 400 mg / jour). Quant à la supplémentation en vitamine D3, elle se situe entre 1.000 et 6.000 UI par jour de telle manière à atteindre un niveau de serum 25-hydroxyvitamine D entre 50 et 100 ng/ml au lieu de 20 à 50 ng/ml pour le sujet sain.

2) DUTASTERIDE

La recommandation du dutastéride (Avodart) est fondée en partie sur des essais cliniques du Proscar, le premier inhibiteur de la 5-alpha réductase. Proscar est un médicament qui bloque la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone et a ainsi démontré sa capacité à retarder la récurrence après prostatectomie (Andriole, 1995). L'essai randomisé a été publié par le Docteur Gerry ANDRIOLE de l'Université de Washington à Saint Louis. Cet essai a comparé après prostatectomie un groupe de patients avec un placebo versus 10 mg de Proscar. Après 2 ans d'analyse, la différence entre les récurrences était significative au profit des patients sous Proscar.

Avodart est un inhibiteur de la 5 alpha-réductase qui inhibe à la fois les types I et II des enzymes responsables de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone alors que Proscar ne bloque que les types II. Comme pour le Proscar, Avodart provoque parfois un effet secondaire, la perte de libido, réversible à l'arrêt du traitement.

- Clark, R. V., et al., Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(5): p.2179-84

- Lazier, C. B., et al., Dutasteride, the dual 5alpha-reductase inhibitor, inhibits androgen action and promotes cell death in the LNCaP prostate cancer cell line. Prostate, 2004. 58(2): p. 130-44

- Roehrborn, C. B., et al., Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. Urology, 2004. 63(4): p. 709-15.

3) CELEBREX

Le Celebrex est un inhibiteur efficace de COX-2 et a démontré récemment son activité anticancéreuse. La première preuve a été son approbation par la FDA en tant que traitement des polypes du colon à une dose de 400 mg/jour. En ce qui concerne le cancer de la prostate, deux mécanismes apparaissent intéressants. D'abord, l'angiogénèse induite par le cancer de la prostate est très dépendante de la production de VEGF. Or, cette production est régulée par COX-2, une voie qui est inhibée par le Celebrex. Ensuite, la protéine Akt joue un rôle primordial dans IGF-1, qui est un signal important dans la progression du cancer de la prostate. Il y a 2 ans, le Journal of Biological Chemistry a publié un article démontrant la capacité de Celebrex de bloquer Akt et de provoquer la mort des cellules du cancer de la prostate. Ce médicament est également indiqué pour minimiser les effets secondaires de la radiothérapie.

- Pruthi, R. S., J.E. Derksen, and D. Moore, A pilot study of use of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *BJU Int*, 2004. 93(3): p.275-8.
- Feigenberg, S.J., et al., Celecoxib to decrease urinary retention associated with prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2003. 2(2): p.103-7.
- Hsu, A.L., et al., The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J Biol Chem*, 2000. 275(15) : p.11397-403.

4) ZOMETA

Zometa est actuellement le biphosphonate le plus efficace. Des essais randomisés contrôlés ont montré que les prises de Zometa diminuaient le risque d'évènements osseux dont les risques d'ostéoporose ainsi que la progression métastatique du cancer de la prostate dans les os. Les principaux effets secondaires de ce médicament sont un syndrome grippal pendant 48 à 72h après l'injection, une éventuelle hypocalcémie ainsi qu'un risque rénal si l'injection est trop rapide. Heureusement, le calcitriol augmente l'absorption de GI de telle manière à réduire le risque d'hypocalcémie. Quant aux risques rénaux, ils sont très réduits si l'injection est réalisée pendant au moins 15 minutes voire 30 minutes. Un risque de dégénérescence des os de la mâchoire a été signalé qui doit alerter les patients qui se font traiter les dents pendant une cure de Zometa.

- Breen, T.L. and E. Shane, Prolonged hypocalcemia after treatment with zoledronic acid in a patient with prostate cancer and vitamin D deficiency, *J Clin Oncol*, 2004. 22(8): p.1531-2.
- Reed, S.D., et al., Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *J Urol*, 2004. 171(4) : p.1537-42.
- Rosen, L.S., et al., Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors : a phase III, double-blind, randomized trial-the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(16): p.3150.7.

5) VITAMINE D

Dans le passé, la prise journalière de Vitamine D était conseillée à 400 UI. Cette limite provenait de la dose nécessaire pour prévenir le rachitisme chez l'enfant. Récemment, des études sur des adultes ont suggéré que la plupart des blancs caucasiens ont besoin d'un minimum de 2000 UI de Vitamine D par jour. Une petite étude récente a découvert que cette dose de Vitamine D permettait d'arrêter la progression du cancer de la prostate après prostatectomie ou radiothérapie dans 60 % des cas.

Les avantages de la Vitamine D sur le calcitriol sont nombreux dans cette indication. D'abord, la prise orale de calcitriol entraîne l'élimination du calcitriol après 8 heures alors que la Vitamine D est transformée en calcitriol tout au long de la journée. D'autre part, la Vitamine D est moins nocive dans la mesure où de multiples facteurs limitent la formation de calcitriol en excès.

Enfin, la vitamine D est moins onéreuse que le calcitriol. Le but est d'atteindre un niveau de serum 25-hydroxyvitamine D3 entre 50 à 100 ng/mL alors que la norme n'est que de 20 à 50 ng/mL. Il suffit alors d'ajouter la dose de Vitamine D3 (1.000 à 6.000 UI / jour) pour atteindre ce but.

- Vieth, R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr, 1999. 69(5) : p.842-56.
- Vieth, R., Why the optimal requirements for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004. 89-90 (1-5): p. 575-9.
- Vieth, R., P.C. Chan, and G.D. MacFarlane, Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am J Clin Nutr, 2001. 73(2): p.288-94.
- Vieth, R., et al. , Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. Nutr J, 2004. 3(1): p. 8.
- Vieth, R., Y. Ladak, and P.G. Walfish, Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(1): p. 185-91.
- Woo, T.C., et al., Pilot study : potential role of vitamin D (Cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. Nutr Cancer, 2005. 51(1): p.32-6.

II) LE REGIME ALIMENTAIRE

Le régime doit éliminer ou à tout le moins réduire de manière importante la viande rouge, dont la viande de porc, la graisse des produits laitiers ainsi que les jaunes d'œufs. Les bonnes sources de protéines doivent être recherchées dans les graines, les légumes et spécifiquement les produits à base de soja. Le blanc des œufs, les produits laitiers écrémés, les œufs battus sont des protéines d'origine animale acceptables. De même, le poisson et le blanc de volaille sont consommables. L'huile d'olive est la seule huile à cuisiner recommandée. Les fruits secs riches en graisses monoinsaturées sont toutes à conseiller, notamment les amandes, les noix de macadamia, les noisettes, les noix de cajou et les pistaches. Les huiles de ces fruits secs sont également utilisables. Par contre, la noix de Pecan, les noix et les cacahouètes ne figurent pas sur cette liste.

L'essai clinique qui a testé ce régime vient d'être publié par Saxe, et al. dans the Journal of Urology. Dans cette étude, les hommes présentant une récurrence après prostatectomie furent orientés vers le régime préconisé et un traitement réducteur de stress. Le temps de doublement du PSA (PSADT) est passé d'une moyenne de 6,4 mois à une moyenne de 17,7 mois, ce qui signifie une diminution de la progression du cancer de la prostate des 2/3.

Le lycopène est aussi un supplément recommandé car fondé sur un essai randomisé contrôlé au Wayne State où les patients furent randomisés placebo versus lycopène 8 semaines avant la prostatectomie. Lors de l'analyse des pièces après chirurgie, on découvrit moins de cellules cancéreuses dans le bras recevant le lycopène.

En outre, un autre essai clinique a comparé des patients sous hormonothérapie avec et sans lycopène. Cet essai a confirmé un avantage certain au bras avec lycopène : en l'occurrence, presque un doublement du taux de rémission et une survie supplémentaire de 2 ans.

De plus, la littérature ne mentionne pas d'effets secondaires à la prise de lycopène.

La prise de Vitamine E est fondée sur un essai randomisé, contrôlé qui a porté sur 26.000 hommes en Finlande. Cet essai a démontré qu'après 5 à 8 ans, la vitamine E, à une dose de seulement 50 UI, a diminué le taux de décès par cancer de la prostate de près de 40 %.

Le sélénium est également conseillé à une dose de 200 mcg par jour sur la base d'un essai randomisé contrôlé publié par CLARK, et al. Dans cet essai, 1200 personnes furent suivies pendant 10 ans alors qu'elles étaient partagées entre un bras placebo et un bras sélénium à la dose recommandée.

Le taux de décès par cancer de la prostate a été ainsi réduit de 64 %.

En se fondant sur un papier publié récemment par le New England Journal of Medicine, il est conseillé de consommer 4.000 mg d'huile de poisson par jour. Cette étude menée par le Harvard School of Public Health, a porté sur les résultats de 46.000 hommes suivis pendant 12 ans. Il a été constaté une diminution constante du risque de maladie métastatique au fur et à mesure de l'augmentation de la consommation d'huile de poisson. En outre, l'huile de poisson présente des bienfaits sur le plan cardiovasculaire et notamment dans le risque d'hypertension et d'artériosclérose.

Enfin, une littérature de plus en plus importante fait le lien entre une consommation de produits à base de soja et un risque diminué de décès par cancer de la prostate. De nombreux travaux de laboratoire avaient déjà mis en évidence le rôle inhibiteur des isoflavones de soja dans la progression du cancer de la prostate. Pourtant, la littérature ne faisait pas état d'essais cliniques démontrant ou non l'activité des produits dérivés du soja chez des hommes atteints de cancer de la prostate. Cette omission vient d'être rattrapée. Un essai clinique de phase II vient de démontrer que 100 mg d'isoflavones de soja pris 2 fois par jour ont arrêté la progression du cancer chez 84 % des hommes dans un programme de surveillance active et chez 35 % des hommes en situation d'échappement hormonal. Cette dose ne modifie pas le niveau de testostérone ni ne cause d'effets indésirables. Curieusement, une dose inférieure de l'ordre de 80 mg ne révèle pas d'impact sur la maladie.

- Kucuk, O., et al., Effects of lycopene supplementation in patients with localized prostate cancer. *Exp Biol Med* (Maywood), 2002. 227(10): p.881-5.

- Ansari, M.S. and N.P. Gupta, A comparison of lycopene and orchidectomy vs orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int*, 2003. 92(4): p.375-8.

- Saxe, G.A., J.R. Hebert, J.F. Carmody, J. Kabat-Zinn, P.H. Rosenzweig, D. Jarzobski, G.W. Reed, and R.D. Blute, Can diet in conjunction with stress reduction affect the rate of increase in prostate specific antigen after biochemical recurrence of prostate cancer? *J Urol*, 2001. 166(6): p.2202-7.

- Heinonen, O.P., et al., Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*, 1998. 90(6): p.440-6.

- Pastori, M., et al., Lycopene in association with alpha-tocopherol inhibits at physiological concentrations proliferation of prostate carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998. 250(3): p.582-5.

- Clark, L.C., et al., Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group Jama*, 1996. 276(24): p.1957-63.

- Hussain, M., et al., Soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer*, 2003. 47(2): p. 111-7.

- Adams, K.F., et al., Soy isoflavones do not modulate prostate-specific antigen concentrations in older men in randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. 13(4): p. 644-8.