

# L'influence du spironolactone sur la concentration des gonatrophines et des hormones gonadiques dans l'hypertrophie prostatique

S. ZGLICZYNSKI (1), B. BARANOWSKA (1), J. SZYMANOWSKI (2)

(1) Clinique d'Endocrinologie (Pr S. Zgliczynski), Centre de perfectionnement des médecins, (2) Service d'Urologie (Dr J. Szymanowski), Hôpital Bielanski, Ceglowska 80, Varsovie 01-809, Pologne.

## ANALYSE

Les auteurs ont examiné l'influence de la spironolactone sur la concentration de testostérone, 5  $\alpha$  - dihydrotestostérone (DHT), progestérone, œstradiol (E<sub>2</sub>), LH, FSH chez 47 malades avec hypertrophie prostatique âgés de 60 à 80 ans. Le groupe de contrôle se composait de 58 hommes du même âge.

La spironolactone à la dose de 100 mg par jour fut prescrite pendant trois mois. On a observé un abaissement considérable de la concentration de la testostérone et de DHT et en même temps une élévation de la concentration de la progestérone, E<sub>2</sub>, LH. Après le traitement avec la spironolactone on a constaté la diminution de la glande prostatique.

Les résultats obtenus montrent que la spironolactone est un médicament efficace dans le traitement de l'hypertrophie prostatique puisqu'il freine le métabolisme des androgènes.

## ANALYSIS : The influence of spironolactone on the concentration of gonadotrophins and gonadal hormones in prostatic hypertrophy.

The authors examined the influence of spironolactone on the concentration of testosterone, 5  $\alpha$  - dihydrotestosterone (DHT), progesterone, œstradiol (E<sub>2</sub>), LH, and FSH in 47 patients with prostatic hypertrophy, aged from 60 to 80 years. The control group consisted of 58 men of the same age.

Spironolactone was prescribed at a dose of 100 mg per day for three months. There was a considerable fall in the concentration of testosterone and of DHT and, at the same time, an increase in the concentration of progesterone, E<sub>2</sub> and LH. After treatment with spironolactone there was a decrease in the size of the prostate gland.

Results obtained show that spironolactone is an effective drug in the treatment of prostatic hypertrophy, since it inhibits androgen metabolism.

## INTRODUCTION

Il est généralement admis que la glande prostatique est un lieu de métabolisme intensif des androgènes [4, 9, 12, 15, 19]. Nous avons présenté dans nos études que la glande prostatique peut être une source de testostérone et DHT [2]. On peut donc espérer que le freinage de la bio-synthèse des androgènes puisse en conséquence donner la diminution de la glande prostatique. La spironolactone est largement employée comme antagoniste de l'aldostérone [14, 16].

La thérapie de l'adénome prostatique avec des estrogènes est entachée du danger de thromboses coronaires,

cérébrales et périphériques. D'autre part l'efficacité même du traitement par les estrogènes est controversée [10, 13, 18, 21].

## MATÉRIEL ET TECHNIQUE

Nous avons examiné 47 patients âgés de 60 à 80 ans. Le groupe de contrôle comprenait 58 hommes du même âge.

Le diagnostic a été basé sur les critères standard cliniques [20]. Ont été exclus les malades avec pyurie et bactériurie. Tous les patients étaient examinés par toucher rectal avant et après traitement. Chez 10 d'entre eux on a effectué une pyélographie intraveineuse. La planimétrie radiographique fut effectuée selon la méthode de Griffiths [11]. Le dosage radio-immunologique de la testostérone DHT<sup>1</sup>E<sub>2</sub>, de la progestérone, LH, FSH a été effectué dans le groupe de contrôle et chez les patients avant et après le traitement [5, 7, 8, 17].

Le spironolactone (S E R L E) fut administré par voie orale, en comprimés à 25 mg 4 fois par jour, pendant trois mois.

MOTS CLÉS : Spirolactone. Prostate adénome.

CENTRES D'INTÉRÊT : Pharmacologie. Thérapeutique médicale. Biochimie.

TABLEAU I. — La concentration des hormones dans le sérum dans le groupe contrôle et chez les malades avec l'hypertrophie prostatique avant et après le traitement avec le spironolactone.

			Testostérone ng/ml	DHT ng/ml	E <sub>2</sub> pg/ml	Progestérone ng/ml	LH mIU/ml	FSH mIU/ml
L'hypertrophie prostatique	Le groupe contrôle	$\bar{x}$	2,8 (± 0,1)	0,9 (± 0,04)	19,5 (± 0,4)	0,5 (± 0,04)	8,3 (± 0,7)	12,0 (± 1,3)
	Avant le traitement	$\bar{x}$ <i>p</i>	6,5 (± 0,4) 0,001	4,5 (± 0,6) 0,001	58,1 (± 4,7) 0,001	0,25 (± 0,04) 0,002	12,4 (± 1,4) 0,02	24,9 (± 5,9) <i>n.s.</i>
	Après le traitement	$\bar{x}$ <i>Xp</i>	2,9 (± 0,1) 0,001	1,5 (± 0,1) 0,001	73,6 (± 6,5) 0,002	1,22 (± 0,1) 0,001	15,6 (± 1,7) 0,02	21,2 (± 4,5) <i>n.s.</i>

$\bar{x}$  : arithmetical mean — Moyenne;

Standard error (± SE) is presented in parenthesis;

*p* : statistical significance between arithmetical means in BPH patients as compared with the control group;

*Xp* : statistical significance between arithmetical means in BPH patients before and after treatment;

*n.s.* : none significant.

## RÉSULTATS

Chez les patients porteurs d'un adénome prostatique la concentration de la testostérone DHT, E<sub>2</sub>, LH était plus haute que dans le groupe de contrôle.

Un abaissement important de la concentration de testostérone et DHT fut observé chez les malades après trois mois de traitement par la spironolactone. Au contraire, la concentration de progestérone E<sub>2</sub>, LH a augmenté après le même traitement. Les résultats des examens hormonaux figurent sur le tableau I. Les figures 1 et 2 montrent la diminution progressive de la testostérone et DHT après le traitement. On a observé une amélioration clinique après le traitement avec la spironolactone. Chez 8 malades sur 9, on a pu enlever le cathéter après le traitement. Chez 30, parmi 47 patients,

on a constaté une diminution importante de la glande prostatique. Chez 9 d'entre 10 malades examinés la diminution de la surface de la glande par la méthode de planimétrie radiographique (tableau II), était franchie.

Pendant le traitement avec la spironolactone on n'a observé ni l'hypotension artérielle, ni les troubles des électrolytes. Chez 4 malades on a observé une gynécomastie et chez les mêmes patients on a remarqué une haute concentration en œstradiol (E<sub>2</sub>).

## DISCUSSION

La spironolactone abaisse le contenu microsomial cytochrome P-450 dans les glandes surrénales et les testicules chez les animaux qui montrent la grande

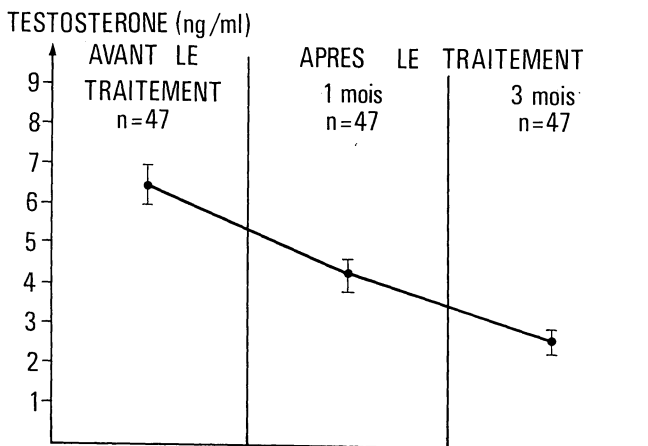


FIG. 1. — Concentration moyenne de la testostérone chez 47 patients avec BPH avant et après thérapie au spironolactone. Les différences entre les moyennes arithmétiques avant et après un mois ( $p < 0,001$ ) et trois mois ( $p < 0,001$ ) du traitement sont significatives.

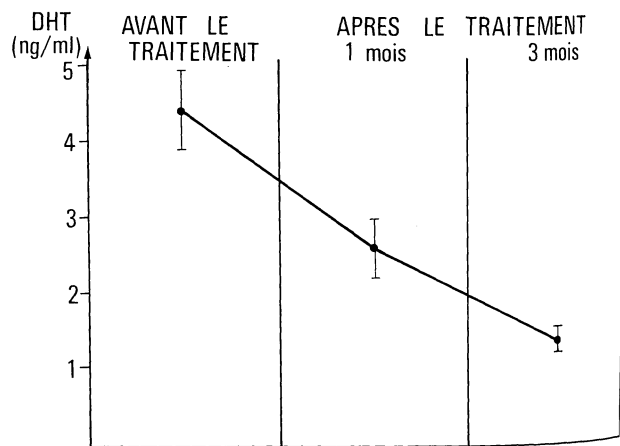


FIG. 2. — Concentration moyenne de DHT chez 47 patients avec BPH avant et après thérapie au spironolactone. Les différences entre les moyennes arithmétiques avant et après un mois ( $p < 0,001$ ) et 3 mois ( $p < 0,001$ ) de traitement sont significatives.

TABLEAU II. — La surface planimétrique de la glande prostatique avant et après la thérapie avec spironolactone.

Numéro du cas	La surface planimétrique de la glande prostatique en cm <sup>2</sup>	
	Avant la thérapie	Après la thérapie
1	50,17	6,0
2	9,90	9,50
3	49,05	15,60
4	9,00	6,75
5	10,59	4,50
6	24,39	13,75
7	19,50	15,50
8	21,90	15,30
9	20,58	24,00
10	21,50	11,00
$\bar{x}$	23,66	12,96
SE	(± 4,67)	(± 1,86)
p <	0,05	

$\bar{x}$  : moyenne arithmétique;  
SE : erreur standard;  
p : corrélation entre les moyennes arithmétiques.

activité 17  $\alpha$ -hydroxylase [14, 16]. La spironolactone freine la biosynthèse de la testostérone en diminuant l'activité 17  $\alpha$ -hydroxylase et 20. 21 desmolase.

En conséquence ce médicament entraîne une augmentation de la concentration de la progestérone et un abaissement de la concentration en testostérone plasmatique.

En outre, la spironolactone se lie avec les récepteurs androgéniques et de cette façon bloque l'activité des androgènes dans les tissus. Baba et ses collaborateurs [1] ont constaté la diminution du poids de la glande prostatique chez les animaux et la diminution de la quantité des granulations de sécrétion dans les examens ultrastructuraux après le traitement avec la spironolactone. Nos études montrent que la spironolactone abaisse le taux préalable de la testostérone et DHT chez des malades porteurs d'une hypertrophie prostatique. En même temps on a pu observer une amélioration clinique et une diminution de la glande prostatique.

Pourtant on pourrait obtenir plus de données plus objectives en appliquant l'essai en double aveugle et la tomographie computerisée. Castro et ses coll. [6] n'ont pas démontré l'efficacité de la spironolactone chez des malades porteurs d'une hypertrophie prostatique. Ces auteurs ne traitaient pas les malades sous contrôle des examens hormonaux et, comme ils disent eux-mêmes, leurs études ne permettent pas de tirer des conclusions définitives concernant le traitement par la spironolactone.

### CONCLUSIONS

L'administration de la spironolactone abaisse la concentration de la testostérone et DHT dans le sérum et augmente la concentration de la progestérone, œstradiol (E<sub>2</sub>) et LH chez les patients porteurs d'une hypertrophie prostatique.

L'influence anti-androgénique de la spironolactone provoque une diminution de la glande prostatique. Cette thérapie par la spironolactone pourrait être baptisée « adénomectomie pharmacologique ».

REMERCIEMENTS. — Les auteurs remercient le Dr Jadwiga Klos et Anna Niewiadomska pour avoir effectué les examens de la progestérone, œstradiole LH et FSH.

### BIBLIOGRAPHIE

- [1] BABA (S.), MURAI (M.), JITSUKAWA (S.), HATA (M.), TAZAKI (H.). — Antiandrogenic effects of spironolactone : hormonal and ultrastructural studies in dogs and men. *J. Urol.*, 1978, 119, 375.
- [2] BARANOWSKA (B.), ZGLICZYNSKI (S.). — Pathophysiology of hormonal disturbances in prostatic hyperplasia (in press).
- [3] BARANOWSKA (B.), ZGLICZYNSKI (S.). — Prostatectomy — induced decrease in an enhanced serum testosterone concentration in patients with prostatic hyperplasia and its pathophysiological implications. *Endokrynol. Pol.*, 1979, 30, 75.
- [4] BARANOWSKA (B.), ZGLICZYNSKI (S.). — Conversion of <sup>3</sup>H testosterone to dihydrotestosterone in human hypertrophic prostatic tissue. *Nucl. Med.*, 1979, 18, 297.
- [5] BARBERIA (J.M.), THORNEYCROFT (J.H.). — Simultaneous radioimmunoassay of testosterone and dihydrotestosterone. *Steroids*, 1974, 23, 757.
- [6] CASTRO (J.E.), GRIFFITHS (H.J.L.), EDWARDS (D.E.). — A double-blind controlled, clinical trial of spironolactone for benign prostatic hypertrophy. *Br. J. Surg.*, 1971, 58, 485.
- [7] CHUNG-HSIU (Wu.), LUNDY (L.E.). — Radioimmunoassay of plasma estrogen. *Steroids*, 1971, 18, 91.
- [8] COYOTUPA (J.), PARLOW (A.F.), ABRAHAM (G.E.). — Simultaneous radioimmunoassay of plasma testosterone and dihydrotestosterone. *Anal. Letters*, 1972, 5, 329.
- [9] GHANADIAN (R.), CHISHOLM (G.D.), ANSELL (J.D.). — 5  $\alpha$ -dihydrotestosterone stimulation of human prostate in organ culture. *J. Endocrinol.*, 1975, 65, 253.
- [10] GRAYHACK (J.T.), LEBOWITZ (J.M.). — Effect of prolactin on citric acid of lateral lobe of prostate of Spragne-Dawley rat. *Invest. Urol.*, 1967, 5, 87.
- [11] GRIFFITHS (H.J.L.). — An evaluation of the importance of residual urine. *Br. J. Radiol.*, 1970, 43, 409.
- [12] HABIB (F.K.), HAMMOND (G.L.), STITCH (S.R.), DAWSON (J.B.). — Testosterone, dihydrotestosterone zinc and cadmium in prostatic tissue. *J. Endocrinol.*, 1975, 65, 34.
- [13] LLOYD (J.W.), THOMAS (J.A.), MAWHINNEY (M.G.). — Androgens and estrogens in the plasma and prostatic tissue of normal dogs and dogs with benign prostatic hypertrophy. *Invest. Urol.*, 1975, 13, 220.
- [14] LORIAUX (D.L.), MENARD (R.), TAYLOR (A.), PETA (J.C.), SANTEN (R.). — Spironolactone and endocrine dysfunction. *Ann. Int. Med.*, 1976, 85, 630.
- [15] MC MAHON (M.J.), BUTLER (A.V.J.), THOMAS (G.H.). — Testosterone metabolism in cultured hyperplasia of the human prostate. *Acta Endocrinol.*, 1974, 77, 784.

- [16] MENARD (F.C.), BARTTER (F.C.), GILLETTE (J.R.). — Spironolactone and cytochrome P-450 : Impairment of steroid 21-hydroxylation in the adrenal cortex. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1976, 173, 395.
- [17] MIDGLEY (A.R.). — Radioimmunoassay : a method of human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone. *Endocrinology*, 1966, 79, 10.
- [18] NICOLL (C.S.), MEITES (J.). — Estrogen stimulation of prolactin production by rat adenohypophysis *in vitro*. *Endocrinology*, 1966, 79, 10.
- [19] SIITERI (P.K.), WILSON (J.D.). — Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. 1) The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate in man. *J. Clin. Invest.*, 1970, 49, 1737.
- [20] SMITH (D.R.). — *General Urology*, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1972.
- [21] TVETER (K.J.), ATTRAMADAL (A.). — Selective uptake of radioactivity in the rat ventral prostate following the administration of testosterone — 1,2 <sup>3</sup>H Methodological consideration. *Acta Endocrinol.*, 1968, 58, 218.