

Effets indésirables de la suppression androgénique chez les personnes de plus de 75 ans

*Side effects of androgen deprivation in older patients
(≥ 75 years)*

H. Boyle*

La suppression androgénique est un traitement central dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate soit dans les formes métastatiques, soit en association à la radiothérapie pour les formes localisées à haut risque ou certaines formes de risque intermédiaire. Cette suppression androgénique peut être obtenue par castration chirurgicale (pulpéctomie bilatérale) ou, plus souvent, par castration chimique en utilisant des agonistes ou des antagonistes de la LH-RH. Elle s'accompagne d'un certain nombre d'effets indésirables qui peuvent avoir un impact plus important chez les patients âgés (*figure*) [1, 2].

Troubles cardiovasculaires et syndrome métabolique

Les données sur l'association entre risque de maladie cardiovasculaire et suppression androgénique sont contradictoires. Bien que la méta-analyse sur des études randomisées ne montre pas d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire avec la suppression androgénique, des études observationnelles et une méta-analyse de ces données observationnelles sont en faveur d'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire fatale et non fatale (3, 4). Dans la méta-analyse de C. Bosco, le RR d'infarctus du myocarde fatal ou non fatal était de 1,57 (IC₉₅: 1,26-1,94) et celui d'accident vasculaire cérébral de 1,51 (IC₉₅: 1,24-1,84) sous agonistes de la LH-RH. Dans cette méta-analyse, le risque était également accru chez les patients traités par orchidectomie bilatérale ou antiandrogènes seuls.

Dans une analyse post-hoc d'un pool de 6 études randomisées comparant agonistes et antagonistes de

la LH-RH, le risque de maladie cardiovasculaire était moindre chez les patients recevant un antagoniste de la LH-RH que chez ceux recevant un agoniste (HR = 0,44; IC₉₅: 0,26-0,74; p = 0,002) [5]. Cependant, il s'agit d'une analyse a posteriori, qui est surtout génératrice d'hypothèses.

Dans une étude française plus récente, il ne semble pas y avoir de différence entre agonistes et antagonistes sur le risque cardiovasculaire, mais le pourcentage de patients recevant un antagoniste était faible (3,6 versus 71%). Le risque était plus élevé chez les patients recevant un blocage androgénique complet que chez ceux prenant un agoniste seul (6). L'impact de la suppression androgénique sur la maladie cardiovasculaire est en partie médié par le syndrome métabolique qu'elle induit (hyperlipidémie, résistance à l'insuline, prise de poids, notamment). Jusqu'à 55% des patients ont un syndrome métabolique (7).

Dans une grande cohorte américaine de vétérans, le hazard-ratio (HR) ajusté pour la survenue de diabète était de 1,48 (IC₉₅: 1,31-1,67) chez les patients sous suppression androgénique par agonistes de la LH-RH (7). Dans une étude prospective longitudinale, à 6 mois, les taux de cholestérol total, de HDL- et de LDL-cholestérol augmentaient en moyenne respectivement de 9, 11,3 et 7,3% par rapport au taux de base et le taux de triglycérides de 26,5% chez les patients recevant une hormonothérapie (8).

Il est aussi possible que la testostérone ait un effet protecteur contre l'athérosclérose, qui disparaît avec la suppression androgénique. Par ailleurs, le récepteur de la LH-RH au niveau des lymphocytes T pourrait jouer un rôle sur les plaques athéromateuses (2).

© Correspondances en Onco-Urologie
2018;IX(3):128-32.

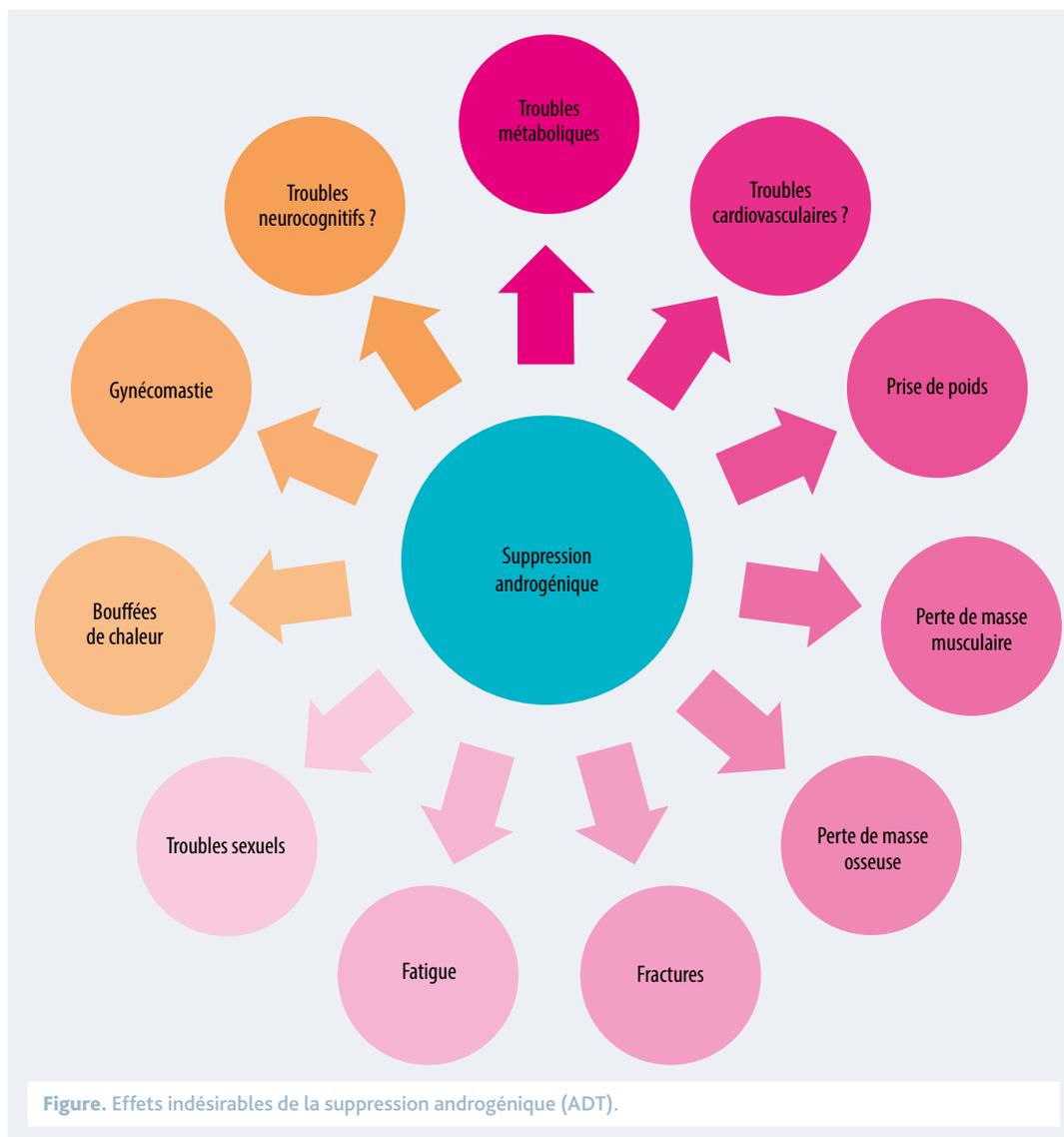
* Service d'oncologie médicale, centre
Léon-Bérard, Lyon.

Résumé

La suppression androgénique est un traitement central dans la prise en charge du cancer de la prostate. Elle s'accompagne cependant d'un certain nombre d'effets indésirables qui peuvent avoir des conséquences encore plus importantes chez les patients âgés. Ce traitement peut induire un syndrome métabolique qui est un facteur de risque cardiovasculaire. Il s'accompagne d'une perte de la minéralisation osseuse et d'un risque de fracture, encore accru par le risque de chute induit par la perte de masse musculaire. Ce traitement provoque une asthénie, des troubles de l'humeur et il y a des données contradictoires sur un impact cognitif. Il est important de prendre en compte ces effets indésirables dans la décision d'instaurer une suppression androgénique et de les prévenir dans la mesure du possible.

Mots-clés

Cancer de la prostate
Sujet âgé
Suppression androgénique
Effets indésirables



Summary

Androgen deprivation therapy (ADT) is a cornerstone of the management of prostate cancer. There is quite a lot of literature on its potential side effects that can be even more troublesome in the elderly patients. These side effects include metabolic syndrome that may increase cardiovascular morbidity, osteopenia/osteoporosis and increased fracture risk. ADT also has an impact on patient's mood with increased risk of depression. It increases asthenia. It would be important to have more solid data on the effects on cognition. It is important to prevent these side effects and take them into account when deciding to start ADT.

Keywords

Prostate cancer
Older adults
Androgen deprivation therapy
Side effects

Il est donc important chez les patients âgés qui vont recevoir un traitement par suppression androgénique d'évaluer et de traiter les facteurs de risque cardiovasculaire : contrôle de la tension artérielle, bilan lipidique à jeun et dosage de la glycémie à jeun. Il est nécessaire de recommander l'arrêt du tabac, de promouvoir l'activité physique et des règles hygiéno-diététiques pour éviter la prise de poids et limiter l'hyperglycémie et les dyslipidémies. Une prise en charge médicamenteuse peut être nécessaire pour traiter un diabète ou une dyslipidémie.

Impact sur la musculature et l'os

La suppression androgénique s'accompagne de modifications de la composition corporelle avec une augmentation de la graisse abdominale, une perte de la masse musculaire et de la minéralisation osseuse avec une ostéopénie, voire une ostéoporose (1, 2). La perte musculaire entraîne un risque de chute plus élevé chez les personnes âgées, avec un risque de

perte d'indépendance et de fracture. Ce dernier est accru du fait de la diminution de la densité osseuse. Il est donc important de maintenir la masse musculaire en promouvant une activité physique régulière.

La prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose est élevée chez les patients chez qui on vient de diagnostiquer un cancer de la prostate (jusqu'à 39 % de patients atteints d'ostéopénie et 41 %, d'ostéoporose). La densité minérale osseuse diminue de 5 % environ au cours de la première année de traitement. La prévalence de l'ostéoporose augmente avec le temps sous suppression androgénique. Dix ans après son instauration, environ 80 % des patients auront une ostéoporose (1).

Il est important de dépister l'ostéoporose et de la prévenir si possible ou de la traiter le cas échéant. Une ostéodensitométrie doit être réalisée chez les patients sous suppression androgénique au long cours, au début du traitement puis lors du suivi. Il est recommandé de prescrire une supplémentation vitamino-calcique (apport de calcium d'au moins 1200 mg/j incluant les apports alimentaires et une supplémentation en vitamine D de 800-1000 UI/j) [1, 2].

Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur 15 essais ($n = 2\,634$) ont montré que les bisphosphonates diminuent le risque de fracture ($RR = 0,80$; $p = 0,005$) et de survenue d'une ostéoporose ($RR = 0,39$; $p < 0,00001$). L'acide zolédronique semble le plus efficace avec moins de patients à traiter (NNT) pour montrer un bénéfice par rapport au placebo que les autres traitements en termes de fracture et d'ostéoporose (NNT : 14,9 et NNT : 2,68, respectivement) [9]. Un essai randomisé évaluant le dénosumab a été mené chez des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique devant recevoir une suppression androgénique de 1 an ou plus, âgés de plus de 70 ans ou ayant une baisse de la densité minérale osseuse (T-score < -1) ou un antécédent de fracture ostéoporotique (10). Le dénosumab, administré à la dose de 60 mg tous les 6 mois, a montré une augmentation de la densité minérale osseuse et une diminution des nouveaux tassements vertébraux à 3 ans (1,5 versus 3,9 %; $RR = 0,38$; $IC_{95} : 0,19-0,78$; $p = 0,006$).

Les recommandations (1, 11) sont de proposer chez les patients devant recevoir une suppression androgénique :

- une ostéodensitométrie de base, puis tous les 1 à 2 ans ;
- une supplémentation vitamino-calcique ;
- un traitement par dénosumab ou bisphosphonates

chez les patients à haut risque de fracture, notamment si ce risque à 10 ans est d'au moins 3 % selon l'algorithme du risque de fracture de l'Organisation mondiale de la santé (FRAX®).

Fatigue et capacité physique

La fatigue est un effet indésirable fréquent de la suppression androgénique. Elle est probablement multifactorielle. Elle peut être liée à l'anémie ou à un syndrome dépressif.

Elle s'associe à une diminution des capacités physiques. Les patients sous hormonothérapie sont moins performants dans les tests d'endurance, ont une perte de la force motrice des membres supérieurs et de la fonction des membres inférieurs et ont un moins bon ressenti de leur fonction physique. Cela a été retrouvé à la fois chez les patients âgés de plus de 75 ans et chez les plus jeunes. Cette diminution des capacités physiques se produit dans les 6 premiers mois de traitement, puis cela se stabilise (1, 2).

Promouvoir une activité physique chez ces patients est important, car il a été démontré que cela permet d'améliorer la qualité de vie liée au cancer, la fatigue et les capacités physiques (12).

Troubles cognitifs

De nombreuses publications existent sur l'association entre la suppression androgénique et les troubles cognitifs, avec des résultats contrastés. Dans une méta-analyse récente, M. Sun et al. n'ont pas trouvé de relation entre la suppression androgénique et l'altération cognitive globale dans l'analyse d'un pool d'études de cohortes prospectives ($OR = 1,57$; $IC_{95} : 0,50-4,92$; $p = 0,44$), cependant, l'hétérogénéité entre les études était importante ($I^2 = 83\%$). Dans les études rétrospectives, il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative du risque relatif de troubles cognitifs, notamment de démence sénile et de maladie d'Alzheimer, chez les hommes sous traitement hormonal ($HR = 1,28$; $IC_{95} : 0,93-1,76$; $p = 0,13$). En revanche, l'hétérogénéité entre les estimations est modérée ($I^2 = 67\%$). Il semble nécessaire d'avoir des données prospectives de meilleure qualité pour évaluer l'impact exact de l'hormonothérapie sur la survenue de troubles cognitifs (13).

La Société internationale d'oncologie gériatrique (SIOG) recommande l'utilisation du mini-COG™

Tableau. Évaluation et prise en charge des effets indésirables de la suppression androgénique.

Effets indésirables		Dépistage	CAT
Syndrome métabolique		Glycémie à jeun Bilan lipidique à jeun Mesure de la tension artérielle	<ul style="list-style-type: none"> • Correction des facteurs de risque cardiovasculaire • Règles hygiéno-diététiques • Activité physique et lutte contre la sédentarité • Antidiabétiques et hypolipémiants si nécessaire
Ostéopénie/ ostéoporose/fracture		FRAX [®] Ostéodensitométrie	<ul style="list-style-type: none"> • Supplémentation vitaminocalcique • Bisphosphonate ou dénosumab si besoin • Activité physique • Lutte contre les chutes
Troubles cognitifs	Risque restant à évaluer correctement	Mini-COG TM	<ul style="list-style-type: none"> • Activité physique ?
Fatigue			<ul style="list-style-type: none"> • Traitement d'une dépression sous-jacente si nécessaire • Activité physique

comme outil de dépistage en combinaison avec le G8 pour évaluer tous les patients atteints d'un cancer de la prostate. En effet, il est important d'évaluer si le patient est capable de participer à la prise de décision. Le mini-COGTM repose sur un rappel de 3 mots et un test de l'horloge (dessiner un grand cercle, le remplir avec les chiffres figurant sur le cadran d'une horloge, et placer les aiguilles de façon à indiquer 8 h 20 [ou 11 h 10], sans limite de temps d'exécution). Un score de 1 point est attribué par mot juste et 2 points pour l'horloge correcte. Un score $\leq 3/5$ conduit à réaliser une évaluation cognitive plus complète pour éventuellement établir un diagnostic de démence.

Dépression

Beaucoup de données sont disponibles sur le risque de dépression chez les patients sous suppression androgénique. Plusieurs études cas-témoins avec évaluation longitudinale de scores de dépression ont montré une augmentation des symptômes dépressifs chez les patients recevant une hormonothérapie en les comparant à ceux atteints d'un cancer de la prostate et ne recevant pas d'hormonothérapie ou à des patients n'ayant pas de cancer de la prostate (14). Dans une méta-analyse récente de 18 études incluant 168 756 individus, l'utilisation d'une suppression androgénique était associée à une augmentation de 41 % du risque de dépression (RR = 1,41 ; IC₉₅ : 1,18-1,70 ; p < 0,001). En limitant l'analyse aux études utilisant un diagnostic clinique de dépression, l'augmentation du risque est de 19 % (RR = 1,19 ; IC₉₅ : 1,08-1,32 ; p = 0,001) avec une faible hétérogénéité interétudes (I² = 16 % ; IC₉₅ : 0-60 ; p = 0,310) [15].

Il est important de dépister ce syndrome dépressif car il a un impact sur la fatigue et la qualité de vie des patients. C'est un item du questionnaire G8 qui doit être réalisé chez tous les patients atteints de cancer âgés de plus de 70 ans pour dépister des fragilités qui nécessiteraient une évaluation gériatrique plus poussée pour adapter au mieux la prise en charge spécifique (11).

Impact de l'activité physique sur la prise en charge des patients atteints de cancer sous suppression androgénique

Il existe 3 types d'activité physique : endurance ou aérobie, résistance ou force et étirement. La mise en place d'une activité physique supervisée à l'instauration de la suppression androgénique permet de maintenir la masse maigre et de prévenir l'augmentation de la masse grasseuse sur une période de 3 mois.

L'activité physique permet également de diminuer la fatigue. Les résultats de certaines études suggèrent aussi qu'elle aurait un impact pour contrebalancer les effets cognitifs de la suppression androgénique (16).

Dans une analyse systématique, L. Bourke et al. montrent que l'activité physique est efficace pour améliorer la qualité de vie spécifique liée au cancer, la fatigue et les capacités physiques (niveau de preuve 1) [12]. Les effets indésirables sont limités. Cette activité physique doit être adaptée aux comorbidités et aux capacités préexistantes du patient.

Conclusion

La suppression androgénique s'accompagne d'un certain nombre d'effets indésirables dont certains peuvent aggraver des comorbidités ou des fragilités préexistantes, notamment chez les personnes

âgées. Il est important de les prendre en compte et d'évaluer leur impact lors de la décision d'instaurer ou non une suppression androgénique (**tableau, p. 521**).

Il est également essentiel de les prévenir et de les traiter le cas échéant. ■

H. Boyle déclare avoir des liens d'intérêts avec Astellas, Janssen, Pfizer, BMS, Sanofi, Ipsen (frais de transport); Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, Ipsen, Pierre Fabre (honoraires pour présentations/advisory boards).

Références bibliographiques

1. Rhee H, Gunter JH, Heathcote P et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. *BJU Int* 2015;115(Suppl. 5):3-13.
2. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* 2015;67(5):825-36.
3. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306(21):2359-66.
4. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):386-96.
5. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65(3):565-73.
6. Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: no meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. *Eur J Cancer* 2017;77:99-108.
7. Keating NL, O'Malley A, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(19):1518-23.
8. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):599-603.
9. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15(1):36-44.
10. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-55.
11. Droz JP, Albrand G, Gillissen S et al. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol* 2017;72(4):521-31.
12. Bourke L, Smith D, Steed L et al. Exercise for men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(4):693-703.
13. Sun M, Cole AP, Hanna N et al. Cognitive impairment in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2018;199(6):1417-25.
14. Lee M, Jim HS, Fishman M et al. Depressive symptomatology in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison. *Psychooncology* 2015;24(4):472-7.
15. Nead KT, Sinha S, Yang DD, Nguyen PL. Association of androgen deprivation therapy and depression in the treatment of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2017;35(11):664.e1-664.e9.
16. Campos C, Sotomayor P, Jerez D et al. Exercise and prostate cancer: from basic science to clinical applications. *Prostate* 2018;78(9):639-45.



e.journal

Onco-gynécologie

En direct de l'**ESMO 2019**
(European Society for Medical Oncology)

Barcelone, 27 septembre-1^{er} octobre 2019

Ne manquez pas les temps forts

www.edimark.fr/ESMO/2019/ej

SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

SAMEDI
28 SEPT.

DIMANCHE
29 SEPT.

LUNDI
30 SEPT.

Coordinateur
Dr Thibault de la Motte Rouge (Rennes)

Rédacteurs
Dr Magali Provansal (Marseille)
Pr Benoît You (Lyon)

DÉCOUVREZ

ÉDITORIAL

BRÈVES

ZOOMS

INTERVIEWS D'EXPERTS

Avec le soutien institutionnel de

Sous l'égide de

la lettre
DU CANCÉROLOGUE

AstraZeneca

MSD



Sous l'égide de **La Lettre du Cancérologue** - Directeur de la publication : **Claudie Damour-Terrasson** - Rédacteur en chef : **Pr Jean-François Morère (Villejuif)**

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordinateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.

Cet e.journal est édité par Edimark SAS, 44, rue de Prony - CS 10107 - 75017 Paris - Tél. : 01 46 67 63 00 - Fax : 01 46 67 63 10