

Impact cognitif des hormonothérapies du cancer de la prostate

revue systématique et méta-analyse

A. Boué^a, F. Joly^{a,b,c}, J. Lequesne^{b,c} & M. Lange^{a,b,c}

^a INSERM 1086 Anticipe, UniCaen, Normandie université, 14000 Caen, France

^b Service de recherche clinique, Centre Baclesse, 14000 Caen, France

^c Plateforme cancer et cognition, Ligue contre le cancer, 14000 Caen, France

contexte

- L'hormonothérapie (HT) est le traitement de référence du cancer de la prostate¹.
- Les hormonothérapies de nouvelle génération ciblant la voie du récepteur aux androgènes (NGHT) sont désormais associées à la première génération d'HT (agonistes et antagonistes de la LHRH) en situation avancée de la maladie.
- Ces traitements s'adressent majoritairement à des patients âgés de plus de 65 ans et plusieurs études ont suggéré un effet délétère sur la cognition.
- Les résultats de ces études sont contradictoires quant à l'intensité des troubles et la nature des fonctions cognitives impactées².

➔ objectif : revue systématique et méta-analyse des troubles cognitifs induits par l'HT, incluant les NGHT.

résultats

20 études (1440 patients) ont été incluses dans la revue systématique.

- Sept études rapportaient un impact des traitements sur la cognition.
- Entre 20 et 50% des patients présentaient des performances cognitives considérées comme altérées avant le début de l'HT.
- Augmentation des troubles cognitifs perçus (cognition subjective), plus importante chez les patients traités par enzalutamide comparés aux patients traités par acétate d'abiraterone.

15 études (1093 patients) présentaient les données requises pour leur inclusion dans la méta-analyse.

Fonctions cognitives	k	n	g	p _g	T	I ²
Vitesse de traitement et attention	5	164	-0,02	0,68	0,11	98%
Mémoire de travail	7	510	0,02	0,56	0,05	92%
Mémoire verbale	6	210	0,12	0,08	0,12	97%
Mémoire visuelle	8	573	0,11	0,02	0,08	98%
Habilités visuospatiales	7	518	0,06	0,36	0,15	99%
Fonctions exécutives	7	234	0,18	0,05	0,13	97%
Cognition subjective	3	215	-0,44	0,03	0,11	49%

k : nombre d'études incluses ; n : nombre de patients inclus ; g : g de Hedge ; p_g : tests de significativité pour le g de Hedge ; T : estimation de la déviation standard de la taille d'effet ; I² : pourcentage de la variabilité expliquée par les différences entre les études.

- Augmentation des troubles cognitifs perçus au cours de l'HT (g=-0,44 ; p=0,03) sans déclin notable des performances objectives (de g=-0,02 à g=0,18).
- Augmentation des performances pour la mémoire visuelle et les fonctions exécutives. Augmentation comparable pour les groupes contrôles, suggérant un effet d'entraînement.

conclusion

Cette revue systématique et méta-analyse confirme l'impact de l'HT sur la cognition subjective et ne permet pas de conclure formellement à un effet délétère sur la cognition objective.

Les premières études portant sur les NGHT montrent un impact supérieur sur la cognition subjective chez les patients traités par enzalutamide, qui pourrait pénétrer la barrière hémato-encéphalique⁴.

La forte incidence des troubles cognitifs antérieurs à l'HT et l'augmentation des troubles cognitifs perçus (cognition subjective) au cours du traitement doivent alerter les cliniciens sur les risques associés au déclin de la cognition chez ces patients âgés : perte d'autonomie, plus grande implication des équipes de soin et moindre observance des traitements oraux⁵.

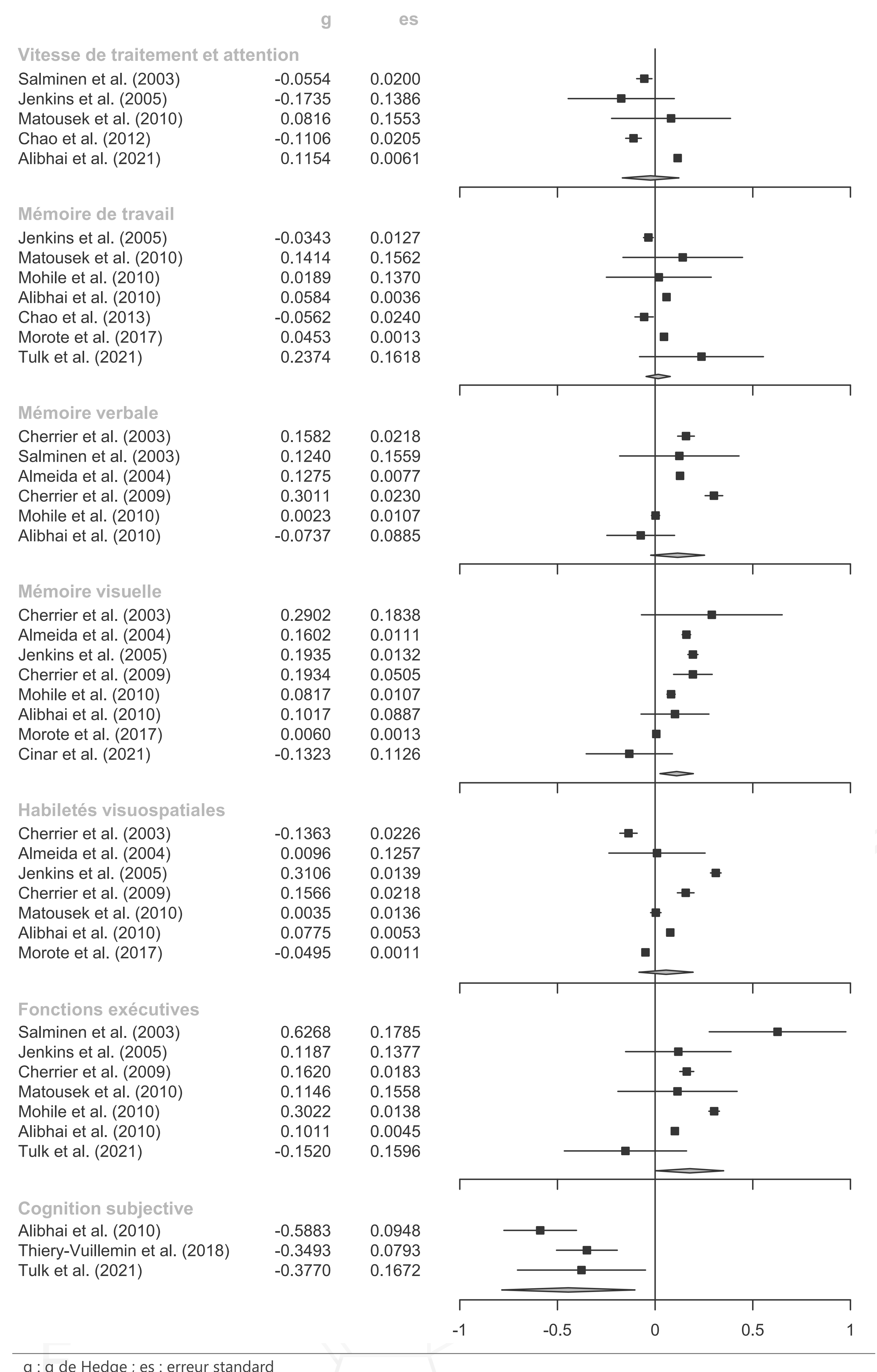
méthode

Sur PubMed, Web of Science et PsycINFO, les études éligibles impliquaient :

- 1 des patients atteints d'un cancer de la prostate,
- 2 traités par HT dont NGHT,
- 3 dans le cadre d'études longitudinales,
- 4 incluant une mesure cognitive objective (tests) ou subjective (questionnaires).

Les scores disponibles ont été agrégés selon une adaptation d'une classification consensuelle des fonctions cognitives (Lezak et al.³). Les données de groupes contrôles (patient sans HT et sujets sains) étaient recueillies si disponibles.

- Des différences moyennes standardisées (g de Hedge), exprimant l'évolution de la cognition entre la baseline et les six premiers mois de traitement, ont été calculées et regroupées dans un modèle à effets aléatoires.
- Ces analyses ont été répétées pour les études incluant un groupe contrôle.



g : g de Hedge ; es : erreur standard

¹ Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2020;31:1119-34.

² Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. Prostate Cancer Prostatic Dis 2020;23:207-19.

³ Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment, 5th ed. New York, NY, US: Oxford University Press; 2012.

⁴ Zurth C, Sandman S, Trummel D, Seidel D, Nubbemeyer R, Gieschen H. Higher blood-brain barrier penetration of apalutamide and enzalutamide compared to darolutamide in rats using whole-body autoradiography. JCO 2019;37:156-156.

⁵ Dos Santos M, Lange M, Gervais R, Clarisse B, Capel A, Barillet M, et al. Impact of anxiety-depressive symptoms and cognitive function on oral anticancer therapies adherence. Support Care Cancer 2019;27:3573-81.

Ce travail a été soutenu par l'Institut national du cancer (INCa) dans le cadre du programme de subventions doctorales « Recherches sur le cancer en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique » (DOC-SHS-2021-020).