

# Troubles neurocognitifs chez les personnes âgées avec maladie oncologique

Dre LAÏLA BARATALI<sup>a,b</sup>, Dr KRISTOF MAJOR<sup>a,b</sup>, Dr OLIVIER ROUAUD<sup>b</sup> et Pr BOGDAN DRAGANSKI<sup>b,c,d</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 2172-5

**Les chimiothérapies peuvent induire une dysfonction cognitive transitoire ou permanente, pouvant aller d'une plainte cognitive subjective à une atteinte réelle de la mémoire de travail, de l'attention ou du langage. L'interaction entre l'atteinte cognitive attribuée à ces thérapies et celle liée à l'âge est une question grandissante compte tenu du vieillissement de la population. Elle justifie une attention particulière à la détection précoce de troubles cognitifs afin d'en réduire l'impact négatif sur la qualité de vie et optimiser la prise en charge médicale. Dans cet article, nous abordons le concept de «chemobrain», et en revoyons les connaissances actuelles de physiopathologie, de neuro-imagerie ainsi que les phénotypes neuropsychologiques, afin de proposer quelques outils de détection et de prise en charge au cabinet.**

## Cancer-related cognitive impairment in older adults

*Chemotherapy is associated with transient or permanent cognitive dysfunction ranging from subjective complaints to measurable deficits in working memory, attention and language. Given that old age may be related to cognitive decline, the interaction between chemotherapy-induced cognitive impairment and the effects of age is of growing concern in view of our aging population. Chemotherapy-associated cognitive dysfunction may have an additive impact on pre-existing age-related cognitive performance decline, which calls for awareness in its detection, to reduce impact on quality of life and improve management of older patients. We discuss here the «chemobrain», concept, review the existing evidence about pathophysiology, neuroimaging and cognitive phenotype and propose practical tools for routine detection in the outpatient setting.*

## INTRODUCTION

La notion de cancer-related cognitive impairment (CRCI) ou cancer-induced cognitive impairment (CICI) fait référence à un déclin des performances cognitives chez des sujets atteints de cancer, même en l'absence de chimiothérapie.<sup>1</sup> Une atteinte cognitive, avec un spectre neuropsychologique varié, a été décrite dès la fin des années 70, initialement chez des

patients avec un cancer intracrânien, puis chez des patients oncologiques en général, en lien avec les traitements reçus.<sup>2</sup>

Une atteinte cognitive associée aux traitements anticancéreux est, quant à elle, parfois désignée sous la terminologie de «chemobrain» ou de «chemofog», une entité clinique qui demeure cependant mal définie. Elle est souvent décrite par les patients justement comme «un brouillard» ou un «ralentissement de la pensée» s'atténuant parfois dans les années qui suivent le traitement.<sup>1</sup> Toutes les sphères cognitives peuvent potentiellement être touchées, en particulier l'attention, la mémoire antérograde, le langage, ainsi que les fonctions exécutives et visuospatiales.<sup>1</sup> L'incidence<sup>3</sup> d'un tel déclin cognitif après chimiothérapie reste difficile à préciser, les chiffres variant de 17 à 75% dans la littérature.<sup>1,4</sup> Cette variabilité importante s'explique par plusieurs facteurs comme l'absence de définition consensuelle, l'absence de détection systématique et l'inhomogénéité méthodologique des études, notamment en termes d'une durée du suivi très variable.

L'augmentation du nombre de personnes âgées et l'amélioration des programmes de dépistage précoce des maladies oncologiques concourent à l'augmentation du nombre de patients âgés atteints de cancer.<sup>2,5</sup> La Suisse compterait actuellement environ 317 000 malades avec un diagnostic oncologique, parmi lesquels une majorité de personnes de plus de 65 ans (Bag.admin.ch, Office fédéral de la Santé publique (OFSP)).

Les personnes âgées semblent plus particulièrement à risque de développer ces répercussions cognitives, probablement en raison d'une plus grande prévalence de troubles cognitifs préexistants<sup>3</sup> parmi eux. Malgré ces observations, la recherche systématique d'une atteinte cognitive ou son suivi dans un contexte oncologique ne sont pas encore entrés dans la routine clinique.<sup>2,5</sup>

Le présent article présente le spectre des atteintes neurocognitives rapportées, puis décrit quelques données concernant la physiopathologie et les observations de neuro-imagerie, et, finalement, propose une approche pour la détection et la prise en charge au cabinet.

## FONCTIONS COGNITIVES PRÉFÉRENTIELLEMENT TOUCHÉES

Vu l'hétérogénéité des études sur lesquelles les connaissances actuelles se basent, l'importance des facteurs confondants

<sup>a</sup>Service de gériatrie et réadaptation gériatrique, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Centre Leenaards de la mémoire, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Laboratoire de recherche en neuro-imagerie, Chemin de Mont-Paisible 16, 1010 Lausanne, Centre de recherche en neurosciences, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>d</sup>Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Stephanstrasse 1a, 04103 Leipzig, Allemagne  
laila.baratali@chuv.ch | kristof.major@chuv.ch | olivier.rouaud@chuv.ch  
bogdan.draganski@chuv.ch

(tels que la fatigue, la dépression et l'anxiété, notamment) ou des facteurs favorisant le déclin cognitif (troubles sensoriels, isolement social, polypharmacie, etc.), il demeure difficile de définir l'étendue et la spécificité de l'atteinte cognitive spécifiquement associée à l'administration de chimiothérapie chez les sujets âgés.<sup>2,4,6</sup> Les plaintes cognitives sont parfois subtiles (sans impact sur le quotidien), surviennent tant durant le traitement que plusieurs années après celui-ci, et peuvent ainsi passer inaperçues en dehors d'un examen spécifique.

Certains auteurs évoquent néanmoins des atteintes préférentielles de l'attention, de la mémoire antérograde, du langage, ainsi que des fonctions exécutives et visuospatiales.<sup>1</sup> Il est par ailleurs important de mentionner que l'impact psychosocial de l'atteinte cognitive est probablement sous-estimé.<sup>6</sup>

### PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement d'une atteinte cognitive au décours d'une chimiothérapie est un phénomène complexe, encore mal compris, et plusieurs hypothèses sont évoquées.<sup>1,3,4</sup> Supposant une barrière hémato-encéphalique intègre, l'atteinte cognitive liée à la chimiothérapie a initialement été attribuée à une réponse immunitaire indirecte.<sup>1,7,8</sup> Cependant, de récentes études émettent l'hypothèse d'un passage de molécules cytotoxiques à travers cette barrière, suggérant l'existence en parallèle d'une toxicité cérébrale également directe.<sup>1,7,8</sup>

Bien que la plupart des chimiothérapies aient pour cibles les cellules tumorales à division rapide, les cellules postmitotiques du cerveau sont néanmoins susceptibles d'être touchées en raison d'une capacité plus faible de réparation de l'ADN. Elles sont donc également vulnérables aux agents ciblant l'ADN.<sup>1</sup> Par exemple, les agents antimicrotubulaires, qui perturbent normalement la ségrégation des chromosomes peuvent également altérer le réseau microtubulaire des neurones<sup>1</sup> et en perturber le fonctionnement.<sup>1</sup>

TABLEAU 1		
Traitements oncologiques associés à une potentielle atteinte cognitive secondaire, ou «chemobrain»		
Traitement anticancéreux	Type d'atteinte clinique	Mécanisme suspecté
<b>Chimiothérapies</b> • Méthotrexate • Taxols • Doxorubicine • Fluorouracile	Mnésique, exécutive, attentionnelle, vitesse de traitement	• Diminution de la neurogenèse • Inhibition de la synthèse des nucléotides • Perturbation de la myéline et des précurseurs des oligodendrocytes • Dysfonction mitochondriale • Augmentation de la production de cytokines
<b>Hormonothérapies</b> • Inhibiteurs de l'aromatase • Antiœstrogènes • Antiandrogènes	Fonction exécutive, mémoire de travail, concentration	• Perturbations endocriniennes • La réduction endogène en 17β-œstadiol impacte sur le fonctionnement des hippocampes via leurs récepteurs E2
<b>Immunothérapies</b> • Anti-CTLA-4 • Anti-PD-L1	Encéphalopathie	• Activation de la microglie cérébrale • Augmentation de la production de cytokines

(Adapté de réf. 4).

D'autres thérapies peuvent avoir des effets délétères spécifiquement sur certaines zones cérébrales, telles que les antiaromatases, en raison de la présence de récepteurs E2 au niveau des hippocampes, impliqués dans les fonctions mnésiques.<sup>9</sup>

Les chimiothérapies réduisent entre autres la neurogenèse au niveau des hippocampes<sup>9</sup>, ainsi que l'oligodendrocytogenèse, impactant ainsi la plasticité cérébrale et affectant la remyélinisation des zones dédiées aux fonctions exécutives et à la mémoire notamment.<sup>8</sup> Ces lésions cumulées, couplées à une cascade inflammatoire secondaire, génèrent un dysfonctionnement neuronal central et contribuent, en particulier lorsqu'une atteinte cérébrale préexiste, à une accélération des déficits cognitifs (tableau 1).<sup>1,3,7</sup>

Notons encore une hypothèse de vulnérabilité génétique. En particulier, le polymorphisme de l'apolipoprotéine E (ApoE) qui semble associé à un déclin cognitif plus important après chimiothérapie (cancer du sein et lymphome en particulier).<sup>3,10</sup>

### DONNÉES DE NEURO-IMAGERIE

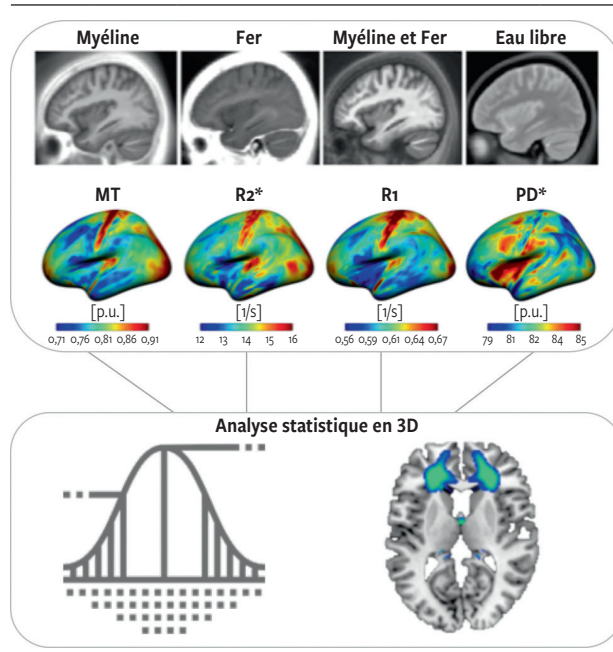
Les subtiles modifications anatomiques, fonctionnelles ou métaboliques cérébrales de patients atteints d'un «chemo-

**FIG 1** Imagerie par résonance magnétique quantitative (IRMq)

Série d'images supérieure: cartographie de la distribution en myéline, en fer, en myéline et fer, ainsi qu'en eau libre. Série d'images inférieure: reconstitution statistique des données 3D, permettant la comparaison anatomique entre contrôles et sujets traités par chimiothérapie.

MT: transfert de magnétisation (magnetization transfer MRI); R1: taux de relaxation longitudinale (longitudinal relaxation rate MRI); R2<sup>a</sup>: taux de relaxation transversale (transversion relaxation rate MRI); PD<sup>a</sup>: densité de protons (proton density MRI).

<sup>a</sup>: images quantitatives pondérées, avec retrait du biais d'inhomogénéité du champ magnétique.



(Tirée de réf.12, avec permission.).

brain» sont décrites principalement dans le cadre d'études de groupes en neuro-imagerie.<sup>11</sup>

Cependant, les avancées dans le domaine de la résonance magnétique permettraient, à terme, de mieux apprécier des modifications neuroanatomiques cérébrales détaillées en lien avec la physiopathologie du «chemobrain». Parallèlement, les informations quantitatives sur le contenu en myéline, en fer et en eau notamment pourraient constituer des indices de mesure de l'atteinte du tissu cérébral (figure 1).<sup>12</sup> Finalement, la distribution spatiale pourrait différencier des modifications liées spécifiquement à l'âge en comparaison à celles liées à la chimiothérapie, notamment, grâce aux analyses en trois dimensions (figure 1).<sup>12,13</sup>

Enfin, l'imagerie par résonance magnétique standard permet déjà actuellement d'apprécier la présence d'une atrophie, l'atteinte de la substance blanche ou microvasculaire, et fait ainsi en général partie du bilan d'une atteinte neurocognitive nouvelle.

**APPROCHE PRATIQUE**

Comme pour le diagnostic usuel de troubles neurocognitifs, il est important d'écarter les différentes causes de déclin cognitif, telles que métaboliques ou infectieuses (en particulier lors de déclin relativement rapide à l'anamnèse), les événements cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens, les troubles thymiques, la polymédication et les troubles du sommeil en particulier.

**Outils d'évaluation cognitive au cabinet**

Pour tout patient âgé avec un diagnostic de cancer, nous recommandons une anamnèse cognitive systématique et à intervalles réguliers, en particulier avant et après une chimiothérapie. En cas de plaintes, plusieurs outils de dépistage sont à disposition:

- Le questionnaire autoadministré Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-CoG) permet une évaluation des répercussions cognitives avant, pendant et après la chimiothérapie.<sup>14</sup> Il a été validé pour cette utilisation et est disponible en français mais son utilisation nécessite l'obtention d'une licence (gratuite).
- Le mini-CoG est rapidement réalisable en cabinet, mais il explore seulement le rappel différé et certaines fonctions exécutives.
- Le Mini-Mental State Examination (MMSE) demeure un outil fréquemment utilisé pour la détection des troubles cognitifs. Cependant, en cas de plaintes légères ou d'atteinte à prédominance exécutive, il est moins adapté car il n'explore pas spécifiquement cet aspect.
- La réalisation d'un test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) est plus longue, mais permet en outre d'évaluer les fonctions exécutives, l'atteinte visuospatiale, les troubles de l'attention et de la concentration ainsi que la mémoire de travail, souvent touchés chez les patients atteints d'un «chemobrain» (figure 2).

Enfin, l'examen de choix pour confirmer l'atteinte cognitive, la documenter de manière objective, et en évaluer l'évolution, reste l'examen neuropsychologique complet.

**FIG 2 Fonctions cognitives testées par le test de MoCA**

MoCA: Montreal Cognitive Assessment.

**MoCA : quelles fonctions cognitives ?**

- Exécutif : planification + inhibition
- Praxique : constructif
- Langage
- Empan
- Attention
- Mémoire

MÉMOIRE	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.						
1 <sup>er</sup> essai						
2 <sup>ème</sup> essai						
ATTENTION						
Lire la série de chiffres (5 chiffres/sec). Le patient doit la répéter. [ ] 2 1 8 5 4						/9
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pos de point si 2 erreurs. [ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B						/1
Soustraire série de 7 à partir de 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65						/3
LANGAGE						
Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [ ] L'argument de [ ] est le plus convaincant. [ ]						/2
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [ ] (N≥11 mots)						/1
ABSTRACTION						
Similitude entre ex : banane - orange = fruit [ ] train - bicyclette [ ] montre - règle						/9
RAPPEL						
Doit se souvenir des mots SANS INDICES						/5
Optionnel						
Indice de catégorie						
Indice choix multiples						
ORIENTATION						
[ ] Date [ ] Mois [ ] Année [ ] Jour [ ] Endroit [ ] Ville						/6
© Z.Nosredine MD www.mocatest.org Normal ≥ 26 / 30						
TOTAL						/30
Ajouter 1 point si score total ≤ 12 ans						

(D'après: www.mocatest.org, adaptée par Dr Sylvain Nguyen.).

En parallèle, le dépistage de troubles thymiques, comme facteur confondant ou aggravant, est également important: a minima, nous proposons la réalisation d'un mini-Geriatric Depression Scale (GDS), qui permet de dépister les patient.e-s susceptibles de présenter une dépression sous-jacente.

### Prise en charge

Si les tests de dépistages au cabinet sont positifs, il est possible de compléter le bilan de base par une imagerie et par un examen neuropsychologique, ou d'adresser le-la patient.e directement à un centre de la mémoire pour la réalisation de ces examens et effectuer un suivi.

Outre une coordination avec l'oncologue traitant, la prise en charge comprend les recommandations usuelles pour les troubles neurocognitifs: en favorisant une révision médicamenteuse régulière pour éviter la polypharmacie, en proposant le maintien d'une activité physique régulière ainsi que des interventions et exercices centrés sur la cognition.

Concernant la prise en charge pharmacologique, certains traitements stimulants (tels que le méthylphénidate, la dexméthylphénidate et le modafinil), la mémantine, ou les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comptent parmi les molécules décrites dans la littérature, mais dont l'impact

clinique demeure incertain.<sup>15</sup> Finalement, quelques données récentes suggèrent que l'utilisation des probiotiques pourrait apporter un bénéfice dans le cadre d'un déclin cognitif induit par la chimiothérapie.<sup>16</sup>

### CONCLUSION

En l'absence de critères diagnostiques standardisés et de détection systématique, l'atteinte cognitive liée à la chimiothérapie, souvent désignée par l'expression «chemobrain» ou «chemofog», demeure une entité clinique peu claire, greffée d'une incidence et d'une physiopathologie mal spécifiées. L'éventualité d'une atteinte cognitive liée à la chimiothérapie ne peut être évoquée sans une évaluation clinique globale, afin d'exclure d'autres causes réversibles de déclin cognitif.

Pour les patients âgés, une évaluation gériatrique globale (évaluation des syndromes gériatriques) permet non seulement d'individualiser les prises en charge vers un projet thérapeutique cohérent, mais également de révéler des facteurs confondants impactant négativement la cognition.<sup>5</sup>

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 \*\*Nguyen LD, Ehrlich BE. Cellular mechanisms and treatments for chemobrain: insight from aging and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med* 2020;12:e12075. DOI: 10.15252/emmm.202012075.

2 Buchanan ND, Dasar S, Rodriguez JL, et al. Post-treatment Neurocognition and Psychosocial Care Among Breast Cancer Survivors. *Am J Prev Med* 2015;49:S498-508. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.08.013.

3 Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* 2012;21:1141-8. DOI: 10.1002/pon.3196.

4 \*\*Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol* 2019;30:1925-40. DOI: 10.1093/annonc/mdz410.

5 \*Coutaz M, Morisod J. Cancer du sujet âgé : quelle évaluation préalable à la prise de décision thérapeutique? *Rev Med*

Suisse 2011;7:963-7.

6 Selamat MH, Loh SY, Mackenzie L, et al. Chemobrain experienced by breast cancer survivors: a meta-ethnography study investigating research and care implications. *PLoS One* 2014;9:e108002. DOI: 10.1371/journal.pone.0108002.

7 Wardill HR, Mander KA, Van Seville YZ, et al. Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *Int J Cancer* 2016;139:2635-45. DOI: 10.1002/ijc.30252.

8 \*Dietrich J, Prust M, Kaiser J. Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience* 2015;309:224-32. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.016.

9 Rosenfeld CS, Shay DA, Vieira-Potter VJ. Cognitive Effects of Aromatase and Possible Role in Memory Disorders. *Front Endocrinol* 2018;9:610. DOI: 10.3389/fendo.2018.00610.

10 Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-oncology* 2003;12:612-9. DOI: 10.1002/pon.742.

11 Scherling CS, Smith A. Opening up the window into "chemobrain": a neuroimaging review. *Sensors* 2013;13:3169-3203. DOI: 10.3390/s130303169.

12 \*Draganski B, Ashburner J, Hutton C, et al. Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). *Neuroimage* 2011;55:1423-34. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.052.

13 Taubert M, Roggenhofer E, Melie-Garcia L, et al. Converging patterns of aging-associated brain volume loss and tissue microstructure differences. *Neurobiol Aging* 2020;88:108-18. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.01.006.

14 Joly F, Lange M, Rigal O, et al. French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. *Support Care Cancer* 2012;20:3297-305. DOI: 10.1007/s00520-012-1439-2.

15 Wefel JS, Kesler SR, Nol KR, et al. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin* 2015;65:123-38. DOI: 10.3322/caac.21258.

16 Subramaniam CB, Bowen JM, Gladman MA, et al. The microbiota-gut-brain axis: An emerging therapeutic target in chemotherapy-induced cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;116:470-9. DOI: 10.1016/j.neurobiorev.2020.07.002.

\* à lire

\*\* à lire absolument