

Impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives

Pr Sophie JACQUIN-COURTOIS

Hôpital Henry Gabrielle - Hospices Civils de Lyon - France



Impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives

1- Dans le cadre des tumeurs cérébrales

2- Dans le cadre des cancers systémiques

- description des troubles cognitifs liés au cancer (CRCI)

- évaluation et détection

- quelle prise en charge ?

Impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives

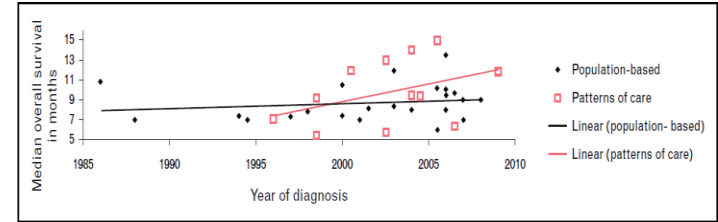
1- Dans le cadre des tumeurs cérébrales

2- Dans le cadre des cancers systémiques

-description des troubles cognitifs liés au cancer (CRCI)

-évaluation et détection

-quelle prise en charge ?



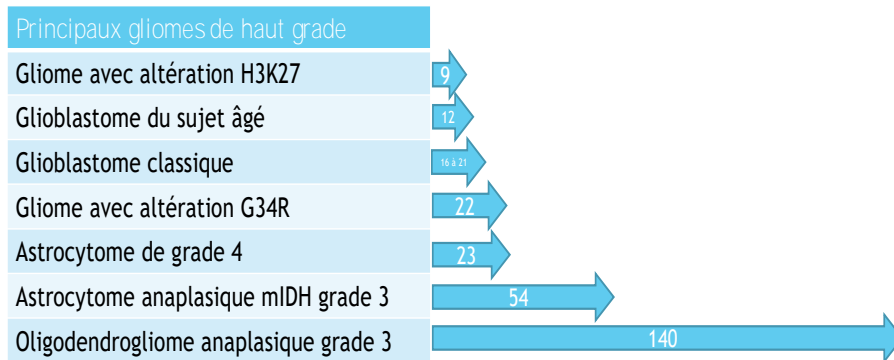
- Neuro-oncologie:
amélioration des traitements et des taux de survie
- Probabilité de voir apparaître des complications accentuée
troubles cognitifs++
- Évaluation neuropsychologique:
aspect essentiel du suivi des patients
pendant et après traitement
- Difficulté:
contribution de la lésion *per se*
+ effets secondaires des traitements anti-tumoraux
+ facteurs confondants/associés



- Rééducation et Neuro-Oncologie:
au moins 2 spécificités

-une contrainte de temporalité:

cinétique tumorale globalement rapide : glioblastome/oligodendrogliome

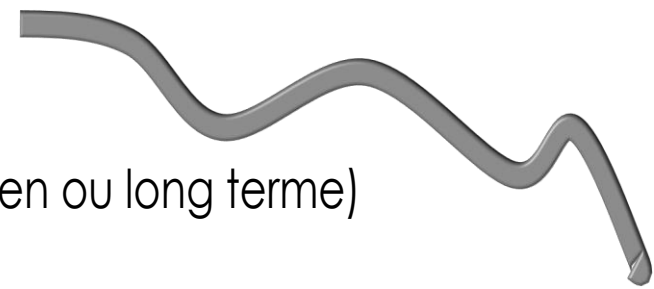


GBM: médiane de survie 12-15 mois
<25% 2 ans
<10% 5 ans

... mais aussi *rémission* avec augmentation de la survie

... mais aussi *guérison avec séquelles* (neuro, ortho, sensorielles...) et vieillissement neurologique

-une logique de 'management de la perte de fonction':
récupération souvent de courte durée ou absente
aider à gérer la perte d'autonomie parfois rapide
être dans une logique de compensation (à court ou moyen ou long terme)



Enjeux de réhabilitation

Focused Review
Diagnosis, Treatment, and
Rehabilitation for Adult
Glioma

Brain Tumor Rehabilitation: Symptoms, Complications, and Treatment Strategy



Park Park 2022

Variable selon
type de tumeur
localisation et taille

Incidence

cognitif	80%
moteur	78%
visuo-perceptif	53%
sensoriel	38%
vésico-sphinctérien	37%

>3 75%

>5 39%

Table 1. Common neurological and physical complications of brain tumors

Neurological complications	Other medical complications
Cognitive dysfunction	Hemodynamic/vascular complications
Memory disorder	Hypertension
Communication difficulties	Arterial thrombotic events
Mood disorder	Venous thromboembolism
Depressive disorder	Pulmonary embolism
Anxiety disorder	Vasogenic edema
Impulse control disorder	Endocrinopathies
Personality disorder	Decreased production: GH, TSH, ACTH, gonadotropins
Seizure	Amenorrhea
Pain	Infections
Headache	Pneumonia
Other neuropathic pain	Urinary infections
Motor dysfunction	
Weakness	
Spasticity	
Dyskinesia	
Dystonia	
Fatigue	
Sensory deterioration	
Sensory impairment	
Proprioception impairment	
Visual disturbance	
Auditory dysfunction	
Dysarthria	
Dysphagia	
Aphasia	
Neurogenic bladder/bowel	
Sexual dysfunction	

GH, growth hormone; TSH, thyroid stimulating hormones; ACTH, adrenocorticotropic hormones.

Tumeur cérébrale: 1^{ère} cause des troubles cognitifs
par compression ou invasion des tissus sains fonctionnels



- Avant tout traitement: jusqu'à 90% des patients présentent des déficits cognitifs notamment si tumeur dans l'hémisphère dominant symptomatologie variable selon localisation mémoire, FE et langage ++ (atteintes FT)

Neurotoxicité des traitements

Tableau 1. Descriptions des troubles cognitifs liés aux différents traitements des tumeurs cérébrales.

Traitement	Description des troubles cognitifs
Chirurgie	Les troubles associés sont considérés comme focaux et transitoires Ils apparaissent directement après l'intervention et s'atténuent dans un délai de 3 mois postopératoire La cartographie fonctionnelle par IRMf préopératoire ou la stimulation peropératoire pourrait prévenir en partie les complications cognitives après l'intervention
Radiothérapie	Les mécanismes proposés impliquent principalement une rupture de la barrière hémato-encéphalique, une démyélinisation et une atrophie corticale à long terme Troubles réversibles : premières semaines et premiers mois après l'irradiation Troubles irréversibles : au cours des années suivant l'irradiation (leucoencéphalopathie post-radique) Les déficits concernent principalement les fonctions attentionnelles et exécutives ainsi que la mémoire épisodique
Chimiothérapie	Les mécanismes proposés impliquent une rupture de la barrière hémato-encéphalique permettant d'augmenter la concentration des drogues au niveau tumoral mais aussi au niveau du tissu sain Ce mécanisme est exacerbé lorsque la chimiothérapie est administrée de façon concomitante ou adjuvante à la radiothérapie Peu de données significatives sont disponibles dans la littérature concernant un effet de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives
Traitement antiépileptiques	Les anciennes molécules seraient plus délétères que les récentes Les troubles associés concernent principalement les fonctions attentionnelles et la vitesse de traitement de l'information
Corticoïdes	Pourraient présenter des effets neurotoxiques probablement sous-estimés impliquant un dysfonctionnement fonctionnel et structurel des aires hippocampiques et préfrontales

Neurotoxicité des traitements

Chirurgie

Les troubles associés sont considérés comme focaux et transitoires
Ils apparaissent directement après l'intervention et s'atténuent dans un délai de 3 mois postopératoire
La cartographie fonctionnelle par IRMf préopératoire ou la stimulation peropératoire pourrait prévenir en partie les complications cognitives après l'intervention

Amélioration des fonctions cognitives par suppression de l'effet de masse

mais

Apparition de troubles liés à l'ablation de tissus sains périlésionnels
souvent focaux et transitoires
pour limiter les effets iatrogènes: chirurgie éveillée (aires langage++)



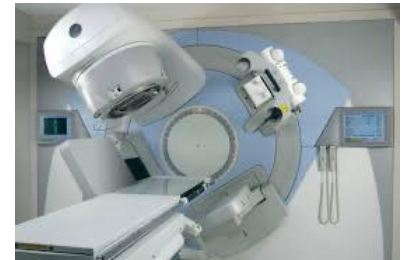
Neurotoxicité des traitements

Radiothérapie Les mécanismes proposés impliquent principalement une rupture de la barrière hémato-encéphalique, une démyélinisation et une atrophie corticale à long terme
Troubles réversibles : premières semaines et premiers mois après l'irradiation
Troubles irréversibles : au cours des années suivant l'irradiation (leucoencéphalopathie post-radique)
Les déficits concernent principalement les fonctions attentionnelles et exécutives ainsi que la mémoire épisodique

La RT peut améliorer des symptômes en diminuant le volume tumoral

mais

Traitement possiblement neuro-toxique avec troubles cognitifs à court et à long terme



Doses thérapeutiques proches des doses toxiques pour les tissus sains

FdR:

Tableau 2. Facteurs de risque associés aux troubles cognitifs radio-induits.

Facteurs liés à la radiothérapie

Dose par séance
Dose totale
Durée totale du traitement
Volume cérébral irradié

Facteurs liés au patient

Âge
Prédispositions génétiques
Déficits neurologiques préexistants
Maladie systémique préexistante (diabète, hypertension artérielle...)
Chimiothérapie concomitante

Neurotoxicité des traitements

Radiothérapie Les mécanismes proposés impliquent principalement une rupture de la barrière hémato-encéphalique, une démyélinisation et une atrophie corticale à long terme
Troubles réversibles : premières semaines et premiers mois après l'irradiation
Troubles irréversibles : au cours des années suivant l'irradiation (leucoencéphalopathie post-radique)
Les déficits concernent principalement les fonctions attentionnelles et exécutives ainsi que la mémoire épisodique

Troubles aigus

pendant la RT ou rapidement après la fin du traitement
liés à l'œdème

+/- céphalées, nausées, vomissements, somnolence
améliorés par corticothérapie

peu d'observations à cette phase: diff d'apprentissage en mémoire épisodique verbale et MdT (Welzel et al, 2008)



Troubles précoces

premiers mois après la fin de la RT, réversibles
associés à des processus de démyélinisation puis remyélinisation
fonctions touchées: MdT, ME, VTI, attention

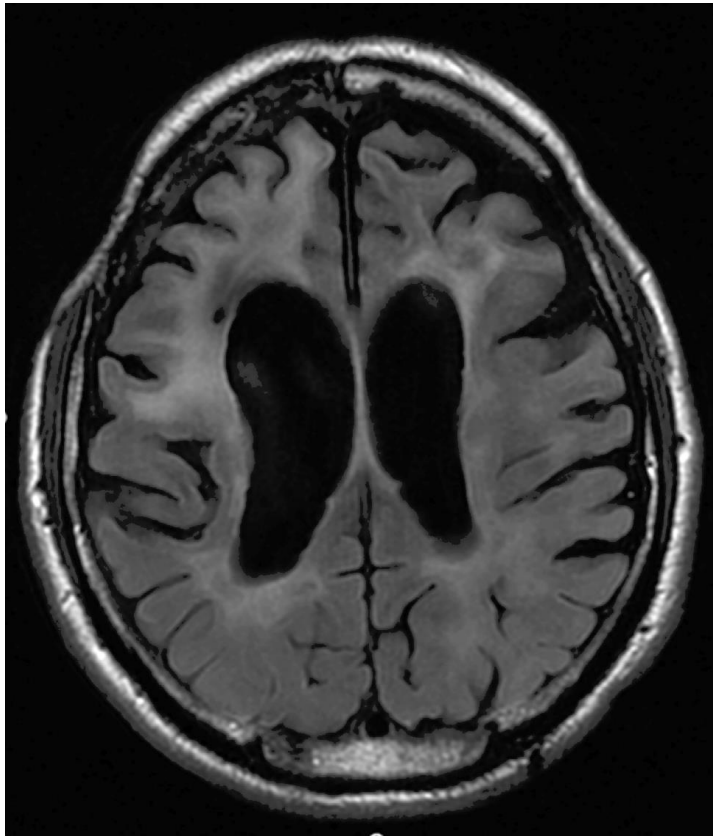
Troubles tardifs

Plusieurs mois à plusieurs années après RT
Leuco-encéphalopathie post-radique (incidence: 50% à 1 an?)

Durand et al, 2016

Neurotoxicité des traitements

Radiothérapie Les mécanismes proposés impliquent principalement une rupture de la barrière hémato-encéphalique, une démyélinisation et une atrophie corticale à long terme
Troubles réversibles : premières semaines et premiers mois après l'irradiation
Troubles irréversibles : au cours des années suivant l'irradiation (leucoencéphalopathie post-radique)
Les déficits concernent principalement les fonctions attentionnelles et exécutives ainsi que la mémoire épisodique



Signes radiologiques:

- lésions SB péri-ventriculaire hypersignal FLAIR
- atrophie corticale et sous-corticale

Signes cliniques:

- troubles exécutifs et attentionnels
- déficits ME et VTI
- troubles comportementaux:
apathie modérée à sévère

parfois évolution jusqu'à la démence

Leuco-encéphalopathie post-radique

Durand et al, 2016

Neurotoxicité des traitements

Chimiothérapie Les mécanismes proposés impliquent une rupture de la barrière hémato-encéphalique permettant d'augmenter la concentration des drogues au niveau tumoral mais aussi au niveau du tissu sain
Ce mécanisme est exacerbé lorsque la chimiothérapie est administrée de façon concomitante ou adjuvante à la radiothérapie
Peu de données significatives sont disponibles dans la littérature concernant un effet de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives

Peu de données concernant le *chemobrain* dans le cadre de la prise en charge des patients avec tumeur cérébrale

(Voir données des patients avec cancer du sein)



Neurotoxicité des traitements

Traitements antiépileptiques	Les anciennes molécules seraient plus délétères que les récentes Les troubles associés concernent principalement les fonctions attentionnelles et la vitesse de traitement de l'information
------------------------------	--

épilepsie: csq fréquente des tumeurs intracrâniennes
1^{er} symptôme 50%, 80% au cours du suivi (gliomes bas grade)

traitement par 1 ou +sieurs traitements, pouvant induire troubles cognitifs et/ou fatigue

Corticoïdes	Pourraient présenter des effets neurotoxiques probablement sous-estimés impliquant un dysfonctionnement fonctionnel et structurel des aires hippocampiques et préfrontales
-------------	--

effet sur la cognition et l'humeur?

altérations fonctionnelles et structurelles des aires hippocampiques et préfrontales, le plus souvent réversibles

Impact cognitif et enjeux de réhabilitation

Cognitive deficits in adult patients with high-grade glioma: A systematic review

Acevedo-Vergara et al 2022

16 études

majorité patients: déficit pré-chirurgie

Langage

Mémoire

FE

Empathie cognitive/affective

Table 1
Tests associated with cognitive domains.

Domain	Test	Most frequent observations/alterations	References
Language	BT, TT	Gestman's syndrome, dysphasia, Disorders of spontaneous speech.	[4,5,19]
Language	Verbal fluency tasks for fMRIs	Generation of mental words to observe the lateralization of language (100% patients).	[20,41,21,22]
Memory	Hopkins Verbal Learning, CC, Digit Retention, Rey-Osterrieth complex figure	Test for working memory, short and long term memory; disorder for visuospatial memory 6 months post surgery.	[3,23]
Executive function	WCST; D-KEFS, Semantic and Phonological Verbal Fluency Test, RCPM, Clock Test, Cancellation Tests, TMT A&B, WAIS	Deteriorated levels of general functioning in more than 44% of the population with High-grade glioma compared to Low-grade glioma and Healthy control. Significant deterioration 6 months post surgery.	[24,17,58]
Empathy	ER	Recognition of emotions (happiness, anger, fear, sadness, disgust and neutral states) increased deterioration in patients with insular glioma.	[26]

Table 2
Cerebral tracts most associated with cognition.

Tract	Associated cognitive function	References
Uncinate Fascicle, UF.	It is involved in emotion processing, memory, inhibitory control, and decision making.	[11,56,57,68]
Cingulate Fasciculus, CF	It is associated in the control of inhibition, impulses, working memory and executive functions.	[11,56,57]
Superior longitudinal fascicle, SLF	It is associated with networks of attention control, working memory and strategy generation in executive functions.	[9,11,47,56,57,66]
Arched Fascicle, AF	It is associated with language comprehension and production.	[4,5,35]
Fronto-occipital-inferior fascicle, IFOF	It is associated with visual and language processing, attentional processes, memory and decision making.	[66,67]

UF: Uncinate Fasciculus; CF: Cingulate Fasciculus; SLF: Superior Longitudinal Fasciculus; AF: Arcuate Fasciculus, IFOF: Inferior Fronto-Occipital Fasciculus.

Impact cognitif et enjeux de réhabilitation

Cognitive impact of **lower-grade** gliomas and strategies for rehabilitation

Weyer-Jamora et al 2020

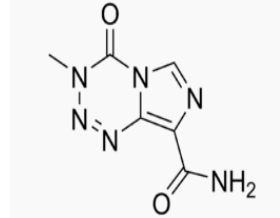
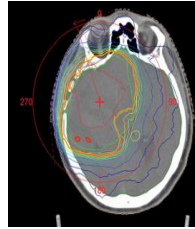
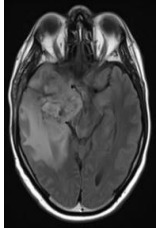
Atteinte cognitive (objective/subjective)
31% à 75% avant tout traitement
19% à 83% après PEC

Langage (hémisphère dominant)
Attention/concentration
Vitesse de traitement
Apprentissage/mémoire
Fonctions exécutives (flexibilité, organisation, multitâches)

Atteinte mémoire verbale 40% à 60% après chirurgie éveillée



Séquence thérapeutique



Chirurgie
(Exérèse/biopsie)

Radio-
Chimiothérapie

Chimiothérapie
adjuvante

Surveillance
radio-clinique

...?

MPR

MPR

Coopération/collaboration

neurochir anapath

radiothérapeute oncologue

MPR

pour proposer un traitement individuel global et fonctionnel
bénéfice thérapeutique / QoL

AVC like
évolution plutôt favorable

incertitude/inconfort
évolution non maîtrisée

En pratique

Comment?

- Nécessite une double expertise en parallèle:
NeuroOncologue et MPR

Démarche dg

-dg étiologique

-évaluation des déficiences (physiques, cognitives),
limitations d'activité et restrictions de participation

Proposition **thé**rapeutique

-traitement (Xie, CT, RT)

-selon déficiences, pronostic, phase de ttt, environnement,
attentes du patient

Intervention (rééducation, réadaptation, réinsertion)

maintenir les acquis, prévenir les complications, optimiser autonomie et QoL



*personnalisé
individualisé*



pluridisciplinaire



*réseaux de santé
filière de soins*

En pratique

Comment?

- Les ressources

-PEC libérale / unités (neuro)oncologiques / soins de support

-unités ou centres de rééducation et réadaptation fonctionnelle

modalités: cs, unité mobile, HJ, HS, HC, HAD-R

-ressources sanitaires et médico-sociales structurées
réseau cancérologique, MDPH, soins palliatifs, HAD, SAMSAH

médecin de MPR



équipe de rééducation

kinésithérapie

orthophonie

ergothérapie

neuropsychologie

psychologie clinique

service social

détecticien

APA



Médico-social



En pratique

Qui? Quand? Pourquoi?



DEFICIENCE

ACTIVITE

PARTICIPATION

CONTEXTE

- Qui et Quand?

Proposition possible à toutes les phases de la maladie

MPR

pronostic fonctionnel / vital

AVC like

évolution plutôt favorable



MPR

certitude/inconfort
évolution non maîtrisée

- Pourquoi?

Objectifs différents selon le pronostic et le stade évolutif:

curatifs
fonctionnels et palliatifs
de confort en fin de vie

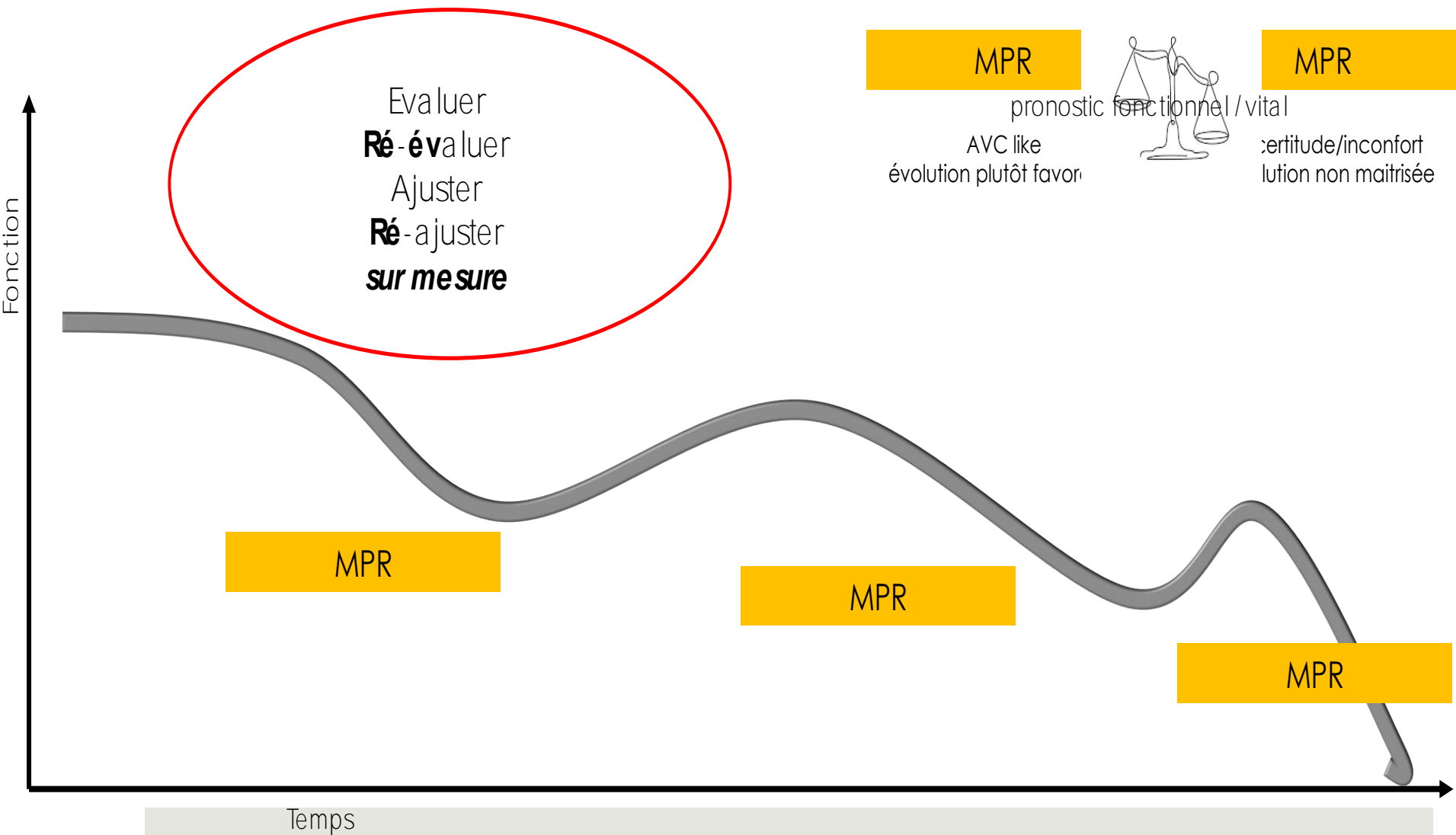
Rééducation cognitive
Rééducation physique
Rééducation langage et communication
Rééducation **dé**glutition
Rééducation neuro-**pé**rinéale

Bien **ê**tre, plaisir
Soins de Support
Evaluation sociale

Evaluer
Ré-évaluer
Ajuster
Ré-ajuster
sur mesure

En pratique

Qui? Quand? Pourquoi?



Quelle(s) réhabilitation(s)?

Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumour treatment (Review)

Khan et al 2013 Cochrane

Main results

No randomised controlled trials (RCTs) or controlled clinical trials (CCTs) were identified.

EFFECTIVENESS OF INTEGRATED MULTIDISCIPLINARY REHABILITATION IN PRIMARY BRAIN CANCER SURVIVORS IN AN AUSTRALIAN COMMUNITY COHORT: A CONTROLLED CLINICAL TRIAL

Khan et al 2014

Intervention multidisciplinaire ambulatoire intensive 6 à 8 s

Amélioration de l'autonomie à 3 mois
Amélioration interactions psycho-sociales, communication et habiletés cognitives (résolution de problème, mémoire) maintenue à 6 mois

Cognitive impact of lower-grade gliomas and strategies for rehabilitation

Weyer-Jamora et al 2020

Réhabilitation:
multidisciplinaire
efficace et faisable
pas de consensus sur timing optimal: stabilité médicale, après RT
Objectif:
réduire gap entre attentes/demandes et capacités/habiletés

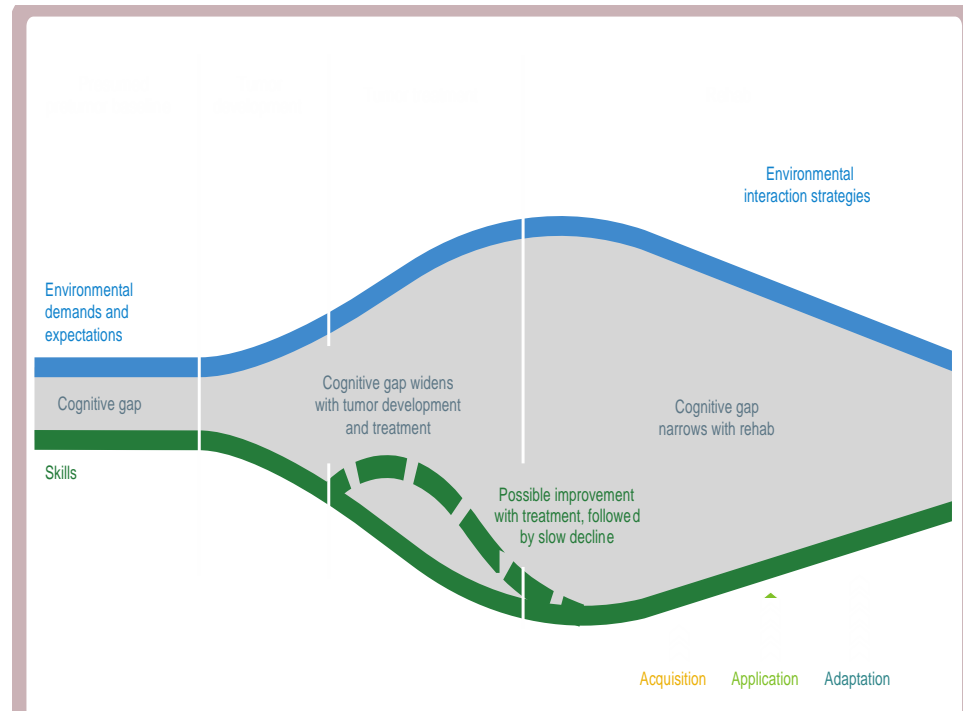


Figure 3 Schema of Longitudinal Trajectory of Cognitive Impairment Across Disease Trajectory.

Quels bénéfices identifiés?

Rehabilitation therapy for patients with glioma A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis

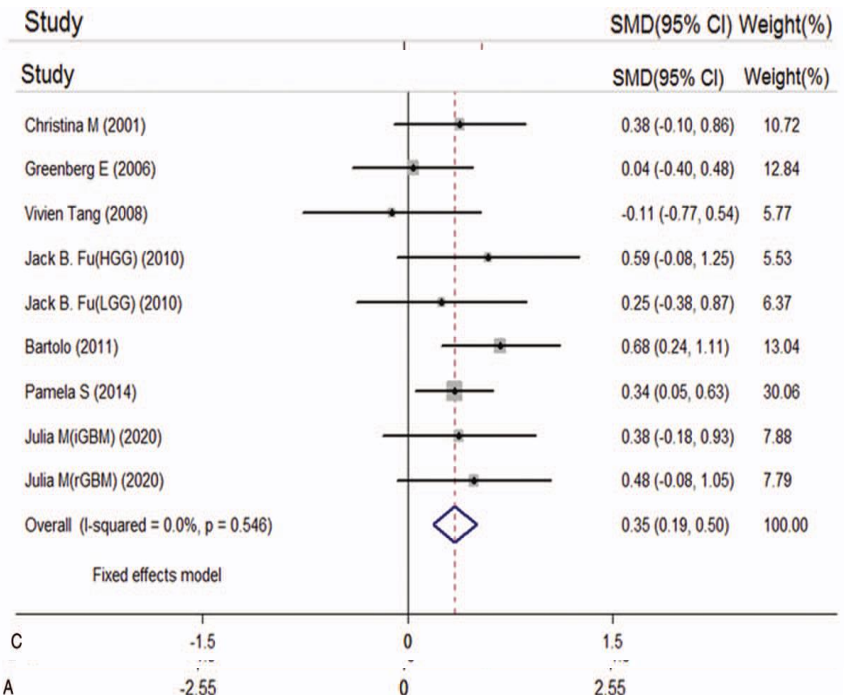
Zhao et al 2020

Quelle amélioration de la fonction neurologique après réhabilitation dans le cadre de gliomes?
CJP: Mesure d'Indépendance Fonctionnelle MIF

Table 1
Characteristics of Studies Included in Meta-analyses.

Study	Year	Glioma grade	Male/ Female	Age (year, mean)	Functional index	Admission number	Admission score mean \pm SD	Discharge number	Discharge score mean \pm SD
Christina	2001	WHO (I-IV)	18/16	51.2	FIM	34	FIM motor = 41.2 \pm 13.5 FIM cogn = 21.1 \pm 7.4	34	FIM FIM
Greenberg	2006	WHO (I-IV)	20/20	54.1	FIM	40	FIM total = 68.2 \pm 24.2 FIM motor = 46.7 \pm 30.9 FIM cogn = 13.0 \pm 6.7	40	FIM FIM FIM
Vivien Tang	2008	WHO IV	8/10	61.4	FIM	18	FIM total = 85.3 \pm 20.9 FIM motor = 52.7 \pm 22.5 FIM cogn = 31.3 \pm 4.8	18	FIM FIM FIM
Jack B. Fu	2010	WHO (I-II)	10/11	31.0	FIM	16	FIM total = 73.6 \pm 17.3 FIM cogn = 25.1 \pm 6.7	16	FIM FIM
		WHO (III-IV)	12/9	31.7	FIM	15	FIM total = 64.9 \pm 11.1 FIM cogn = 20.4 \pm 8.6	15	FIM FIM
Bartolo	2011	WHO IV	21/22	62.0	FIM	43	FIM total = 43.3 \pm 16.5 FIM cogn = 20.9 \pm 9.5	43	FIM FIM FIM
Fary Khan	2014	WHO (I-IV)	22/31	53.1	FIM	53	FIM motor = 68.0 \pm 10.7 FIM cogn = 25.5 \pm 4.2	41	FIM FIM
Pamela S	2014	WHO IV	58/37	62.5	FIM	95	FIM total = 54.2 \pm 17.1 FIM cogn = 18.9 \pm 6.8	95	FIM FIM FIM
Julia M	2020	WHO IV (iGBM)	17/8	61.6	FIM	25	FIM total = 55.4 \pm 14.5 FIM motor = 33.7 \pm 11.5 FIM cogn = 19.5 \pm 5.7	25	FIM FIM FIM
		WHO IV (rGBM)	15/10	60.8	FIM	25	FIM total = 54.8 \pm 14.5 FIM motor = 33.9 \pm 11.5 FIM cogn = 18.6 \pm 5.7	25	FIM FIM FIM

FIM = functional independence measure, iGBM = initial glioblastoma, rGBM = recurrent glioblastoma.



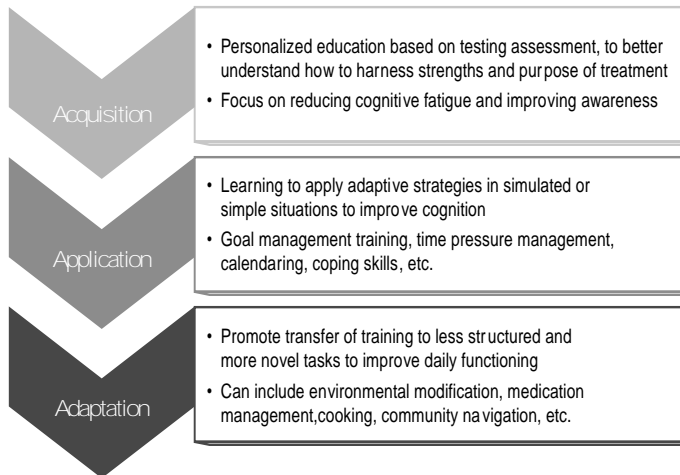
Quelle(s) réhabilitation(s)?

Cognitive impact of lower-grade gliomas and strategies for rehabilitation

Weyer-Jamora et al 2020

Réhabilitation cognitive:
solicitation/entraînement + compensation
fonctionnelle (stratégies de réorganisation)

3 phases:



Cognitive Rehabilitation Studies in Gliomas



Combined cognitive retraining and compensation strategies

3 études n = 206 patients LrGG

Compensation strategies

5 études n = 79 patients LrGG/glioblastome

Cognitive retraining

2 études n = 54 patients
LrGG/glioblastome/méningiome/astrocytome

✓ [30 mn – 6 mois]

Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014



Cicerone et al 2019 *stroke TBI*



Proposition de parcours/programme

diversité des contextes

âge, agressivité,
évolutivité,
pronostic
lignes de traitement
contexte individuel



Diffuse or anaplastic astrocytoma, IDH-mutant, or glioblastoma, IDH-mutant

Diffuse or anaplastic astrocytoma, IDH-mutant, or glioblastoma, IDH-mutant

Oligodendroglioma or anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted

Oligodendroglioma or anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted

Diffuse or anaplastic astrocytoma, IDH-wild-type, or glioblastoma, IDH-wild-type

Diffuse or anaplastic astrocytoma, IDH-wild-type, or glioblastoma, IDH-wild-type

Glioblastoma, IDH-wild-type

Diffuse or anaplastic astrocytoma, IDH-wild-type, or glioblastoma, IDH-wild-type

Diffuse or anaplastic astrocytoma, IDH-mutant, or glioblastoma, IDH-mutant

Diffuse midline glioma, H3-K27M-mutant



Réseaux de santé et filières de soins

EN COURS DE CONSTRUCTION

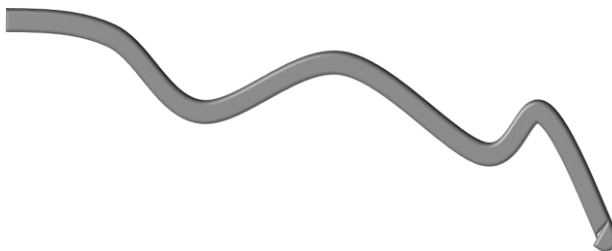


DEFICIENCE

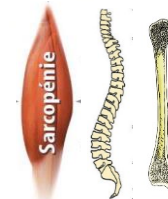
ACTIVITE

PARTICIPATION

CONTEXTE



transversalité des symptômes et séquelles



Impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives

1- Dans le cadre des tumeurs cérébrales

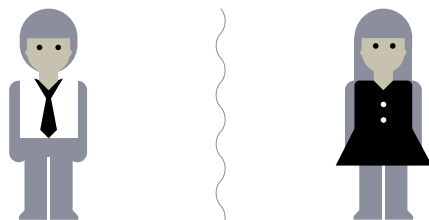
2- Dans le cadre des cancers systémiques

- description des troubles cognitifs liés au cancer (CRCI)

- évaluation et détection

- quelle prise en charge ?

- Cancer: pathologie fréquente++
pronostic + favorable: dvpt programme de dépistage,
amélioration des traitements
maladie CHRONIQUE



LA PRÉVALENCE TOTALE DES CANCERS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE

400 000 NOUVEAUX CAS DE CANCERS ESTIMÉS EN 2017 EN FRANCE MÉTROPOLITAINE

214 000 nouveaux cas

Majoritairement représentés par
les cancers de la prostate, du poumon
et du côlon-rectum

TSM: 353,2 pour 100 000 [2]

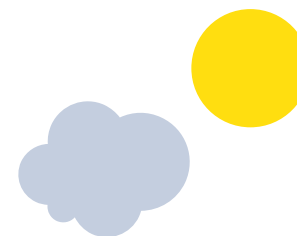
Âge médian au diagnostic: 68 ans

186 000 nouveaux cas

Le cancer du sein reste de loin le plus
fréquent devant les cancers du côlon-
rectum et du poumon.

TSM: 284,5 pour 100 000 [2]

Âge médian au diagnostic: 67 ans



NOMBRE DE PERSONNES
AYANT EU UN CANCER

3 MILLIONS 1 570 000 HOMMES,
1 412 000 FEMMES

Cancer: pathologie fréquente++
Prévalence (France) 3 millions

LA VIE CINQ ANS APRÈS UN DIAGNOSTIC DE CANCER

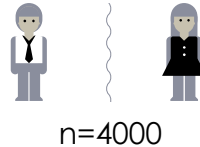


Le rapport complet « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer »
est téléchargeable sur e-cancer.fr.



LA VIE CINQ ANS APRÈS UN DIAGNOSTIC DE CANCER

VICAN5 2018



Explorer les différentes facettes de la vie 5 ans après un dg de cancer:

-
-
-
-
-

63,5 %

des personnes souffrent de séquelles dues au cancer ou aux traitements.



Le rapport complet « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer » est téléchargeable sur e-cancer.fr.

48,8 % des hommes 52,6 % des femmes

sont limités dans leur activité physique.

48,7 %

des personnes souffrent d'une fatigue cliniquement significative.

73 %

des personnes ont ressenti des douleurs au cours des quinze derniers jours.

32,5 %

des personnes rapportent une dégradation persistante de leur qualité de vie mentale.

Cancer: pathologie fréquente++
Prévalence (France) 3 millions



LA VIE CINQ ANS APRÈS UN DIAGNOSTIC DE CANCER



Le rapport complet « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer »
est téléchargeable sur e-cancer.fr.

STRATÉGIE
DÉCENNALE
DE LUTTE CONTRE
LES CANCERS
2021-2030

FEUILLE DE ROUTE 2021-2025

AXE 2 : LIMITER LES SÉQUELLES
ET AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE


FICHE ACTION II.7

PRÉVENIR, DÉPISTER, TRAITER LES SÉQUELLES LIÉES À LA MALADIE OU
AU TRAITEMENT

CRCI: de quoi parle-t-on?



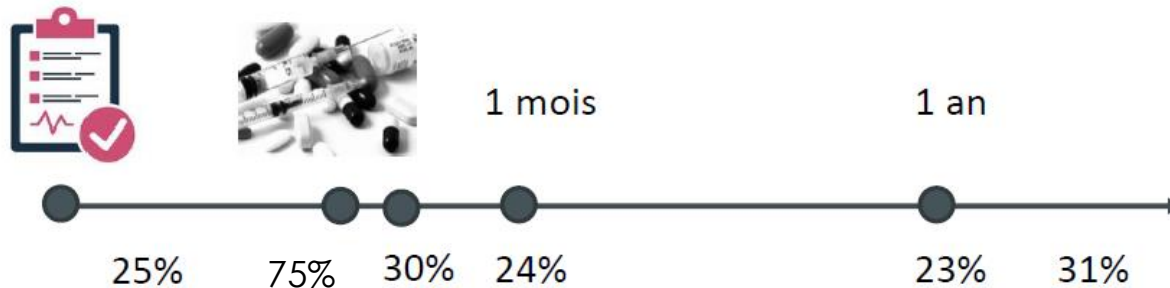
Fonctionnement cognitif actuel



plainte subjective
performances objectives

Fréquence variable (15 à 50%)

selon plainte subjective ou scores objectifs aux tests
selon le timing



Janelins et al, 2011, 2014
Dijkshoorn et al, 2021
Whittaker et al, 2022

CRCI: de quoi parle-t-on?



Fonctionnement cognitif actuel



plainte subjective
performances objectives

jusqu'à 90%

Pullens et al, 2013
Janelsins et al, 2017
Bolton Isaacs, 2018

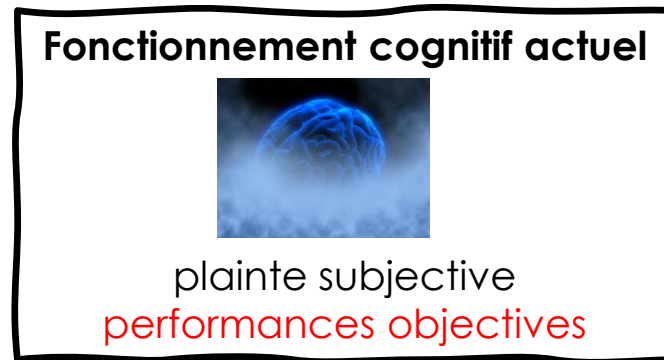
-difficultés à se rappeler de certaines choses
difficultés à trouver le bon mot
difficultés orthographiques
difficultés à se rappeler des noms ou visages

-difficultés à se rappeler de certaines tâches habituelles
oubli des routines du quotidien
difficultés de navigation (piéton ou voiture)
incapacité au multitâche

-difficultés à rester concentrer sur une tâche
réduction des capacités attentionnelles,
manque de concentration, distractibilité
lapses attentionnels, « blanc »
incapacité à garder le fil d'une conversation,
d'un film, d'un livre

-autres symptômes
perte/oubli d'objets
nécessité de répéter
difficultés à apprendre de nouvelles choses ou compétences

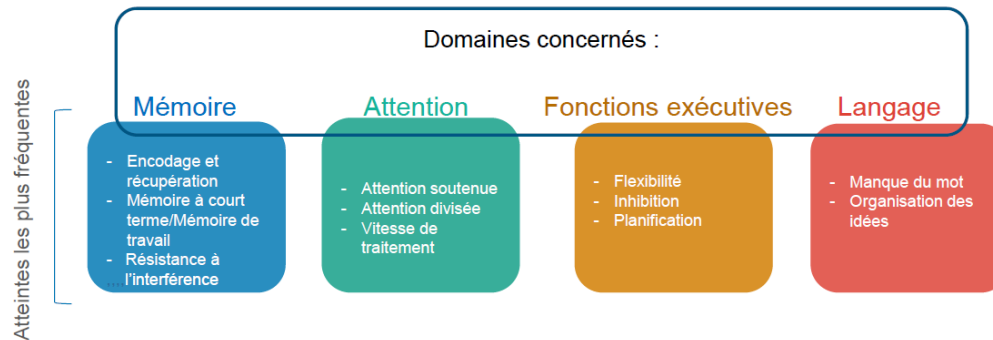
CRCI: de quoi parle-t-on?



16 à 75%




Hutchinson et al, 2012



CRCI: de quoi parle-t-on?



Fonctionnement cognitif actuel



plainte subjective
performances objectives



souvent transitoires

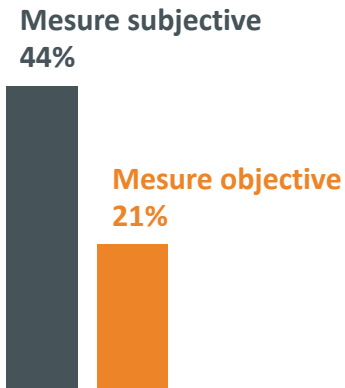
Wefel et al, 2004

parfois durables

de Ruitter et al, 2010; Koppelmans et al, 2012

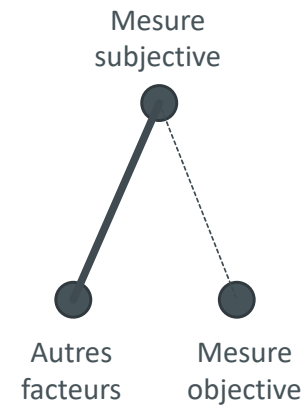
parfois décalés dans le temps

Wefel et al, 2010



Prévalence CRCI

Whittaker et al, 2022




Bray et al, 2018

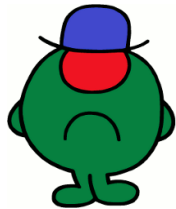
CRCI: de quoi parle-t-on?



Fonctionnement cognitif actuel

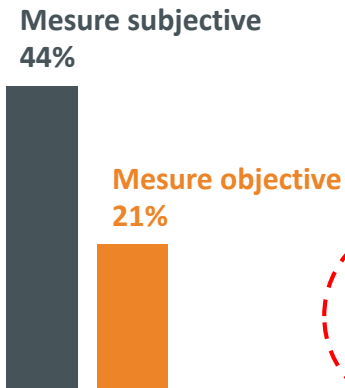


plainte subjective
performances objectives

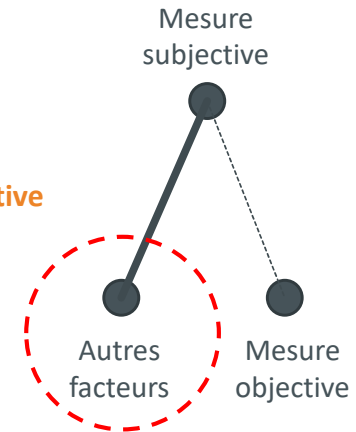


généralement légers,
mais impact négatif sur
QoL
confiance en soi
reprise d'activité professionnelle

Selamat et al, 2014; Von Ah et al, 2013; Boykoff et al, 2009;
Nieuwenhuijsen et al, 2009; Bolton Isaacs, 2018; Henderson et al, 2019;
Dumas et al, 2019

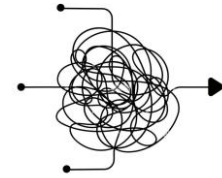


Prévalence CRCI
Whittaker et al, 2022



Bray et al, 2018

CRCI: mécanismes?



Intrication, complexité
Aspect multifactoriel

Facteurs liés au cancer et à ses traitements

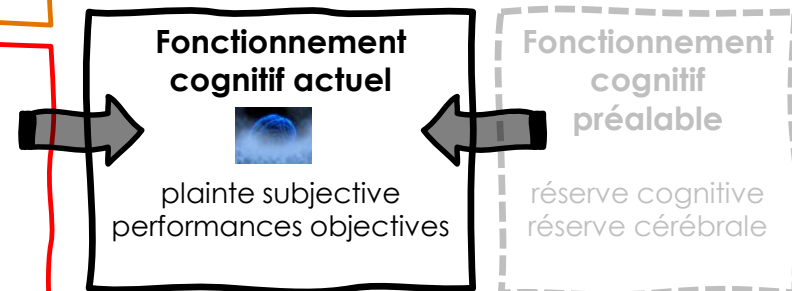
- type de tumeur, stade, marqueurs
- chirurgie, anesthésie
- chimiothérapie
- radiothérapie
- hormonothérapie
- thérapies ciblées
- immunothérapie

Facteurs de risque/facteurs modulateurs non modifiables

- âge
- co-morbidités (cardio-vasculaires, diabète, etc...)
- facteurs socio-démographiques (genre, éducation, réserve cognitive)
- variation génétique (ApoE, COMT, BDNF)
- facteurs biologiques (inflammation, stress oxydatif, lésions ADN, sénescence cellulaire, modifications de l'axe HPA)

Facteurs de risque/facteurs modulateurs modifiables

- impact des traitements (fatigue, difficultés de sommeil, ménopause induite, douleur)
- statut psychologique (anxiété, dépression, stress, fatigue, motivation)
- mode de vie (activité physique, diététique/nutrition, tabac/alcool)



Les différents possibles contributeurs aux difficultés cognitives des patients

ApoE Apolipoprotéine E; COMT cathecol-O-methyltransferase; BDNF brain-derived neurotrophic factor; HPA axe hypothalamo-hypophysaire

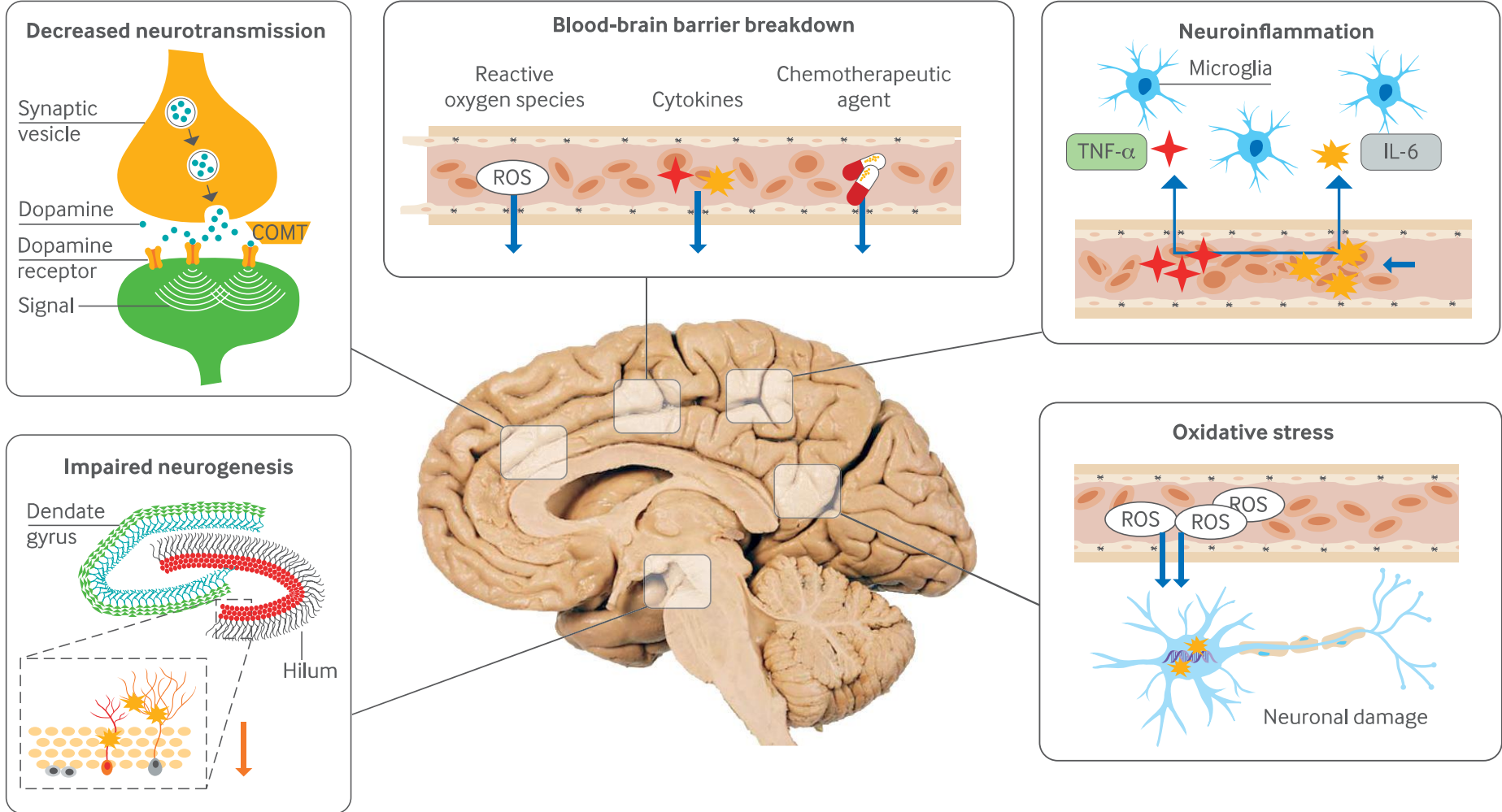


Fig 2 | Putative mechanisms of chemotherapy induced cognitive impairment. B

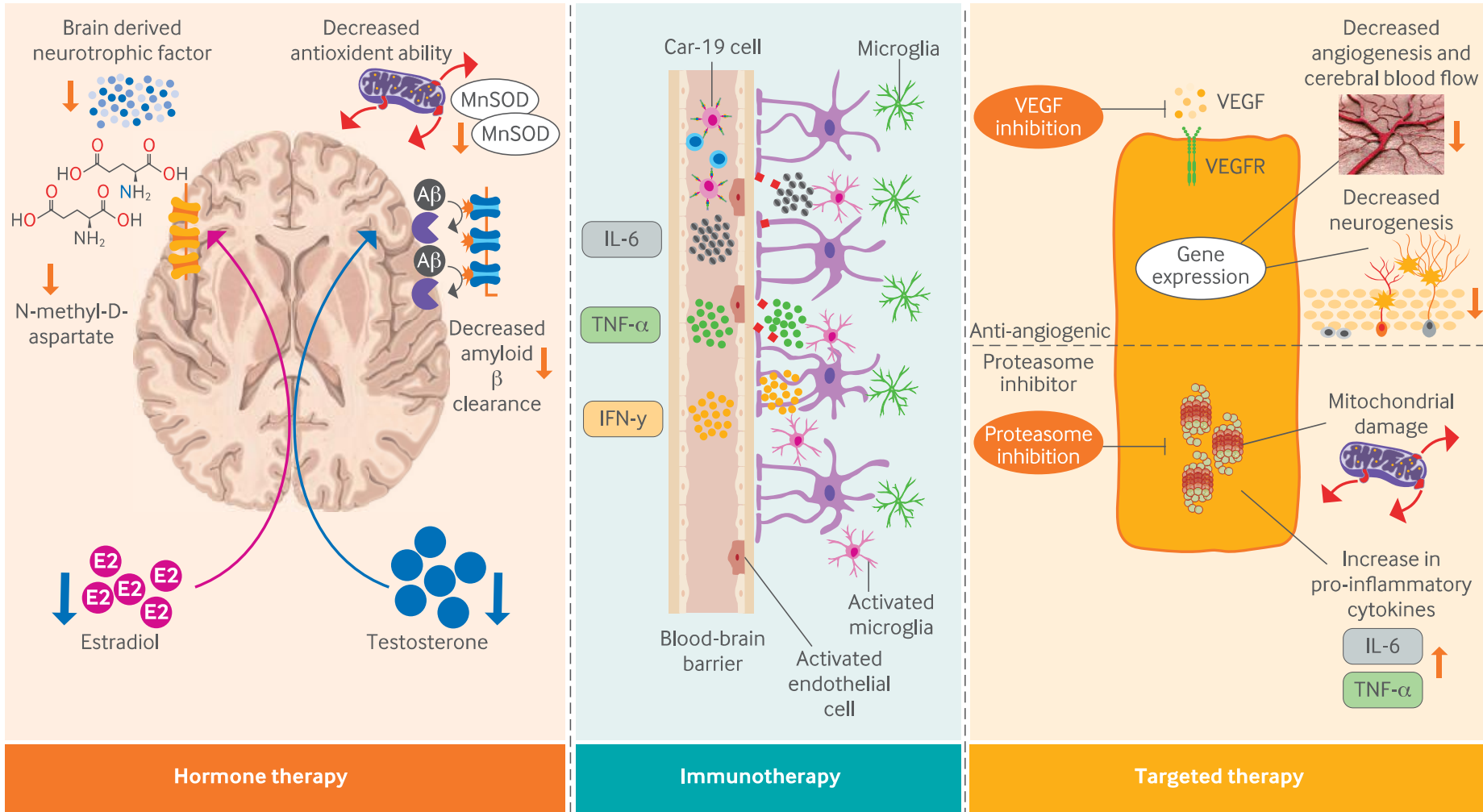


Fig 3 | Possible mechanisms underlying cognitive impairment associated with hormone, immune, and targeted the

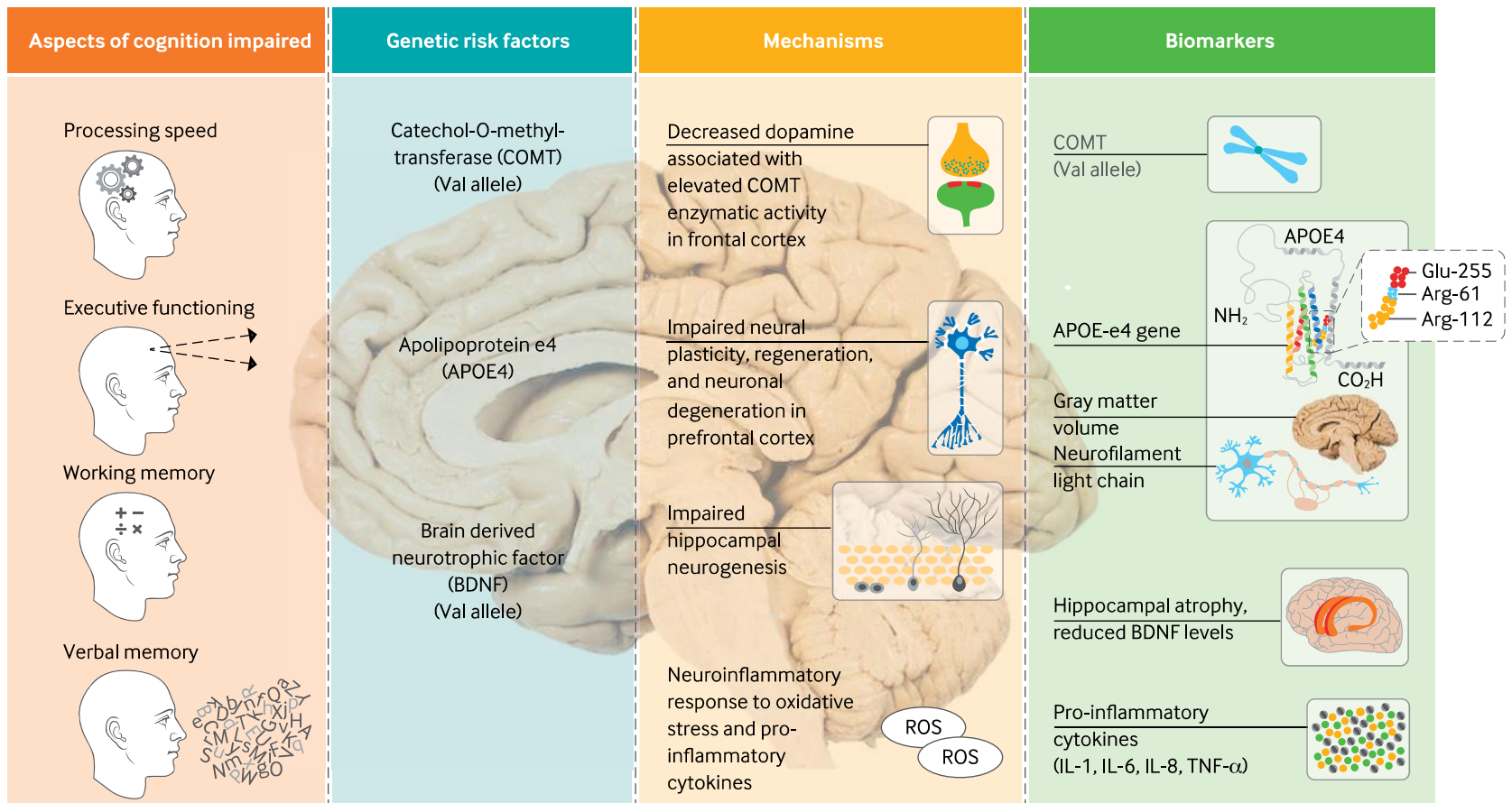


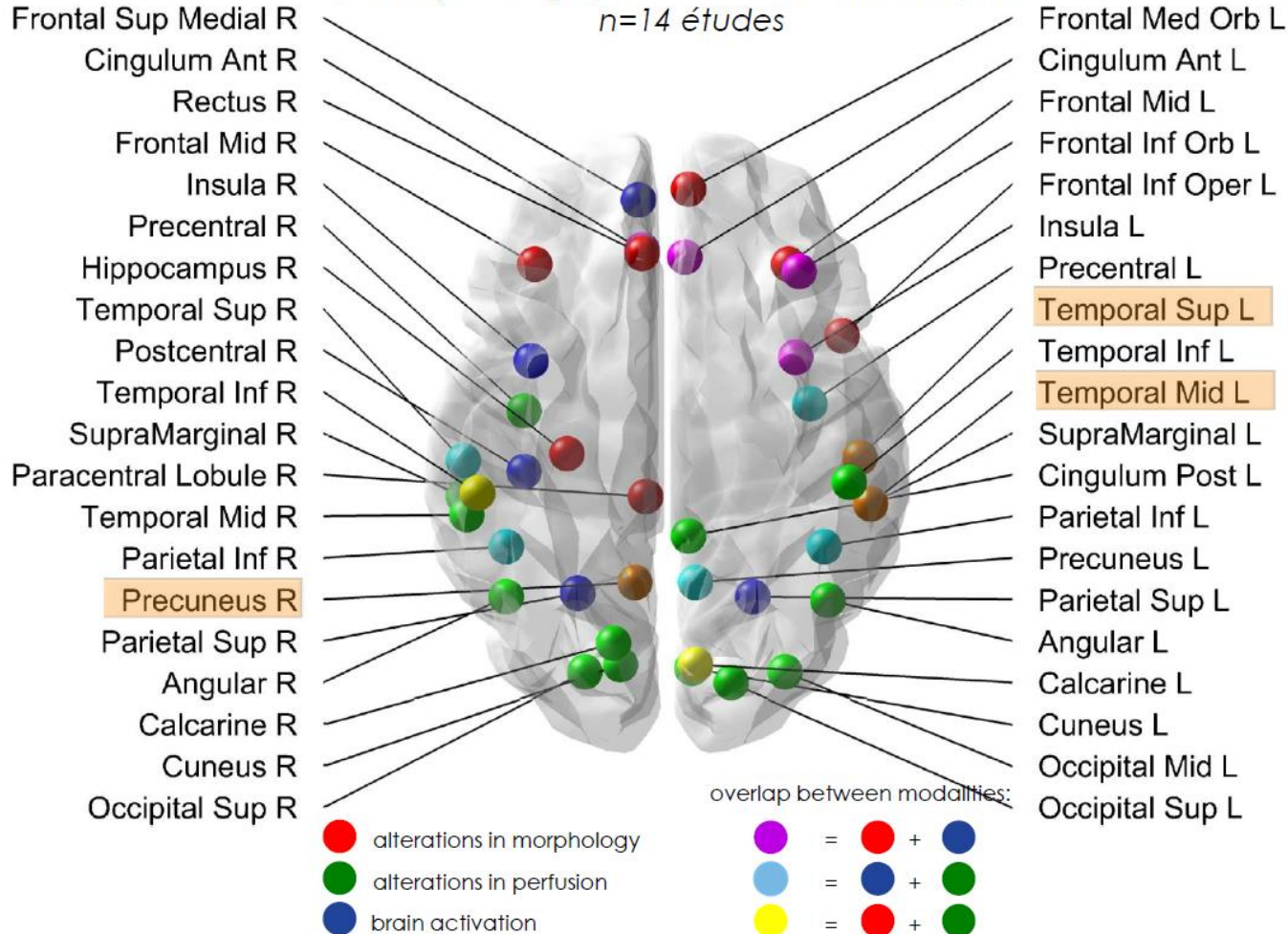
Fig 1 | Cognitive effects, genetic risk factors, mechanisms, and potential biomarkers implicated in cognitive impairment associated with cancer treatment. IL=interleukin; TNF=tumor necrosis factor

Neuroimagerie

Longitudinal assessment of chemotherapy-induced changes in brain and cognitive functioning: A systematic review

Li Caeyenberghs, Neurosci BioBehav Rev, 2018

n=14 études



→ altérations fonctionnelles
→ atteintes structurelles

Chemotherapy-induced brain changes in breast cancer survivors: evaluation with multimodality magnetic resonance imaging

Feng et al, 2019

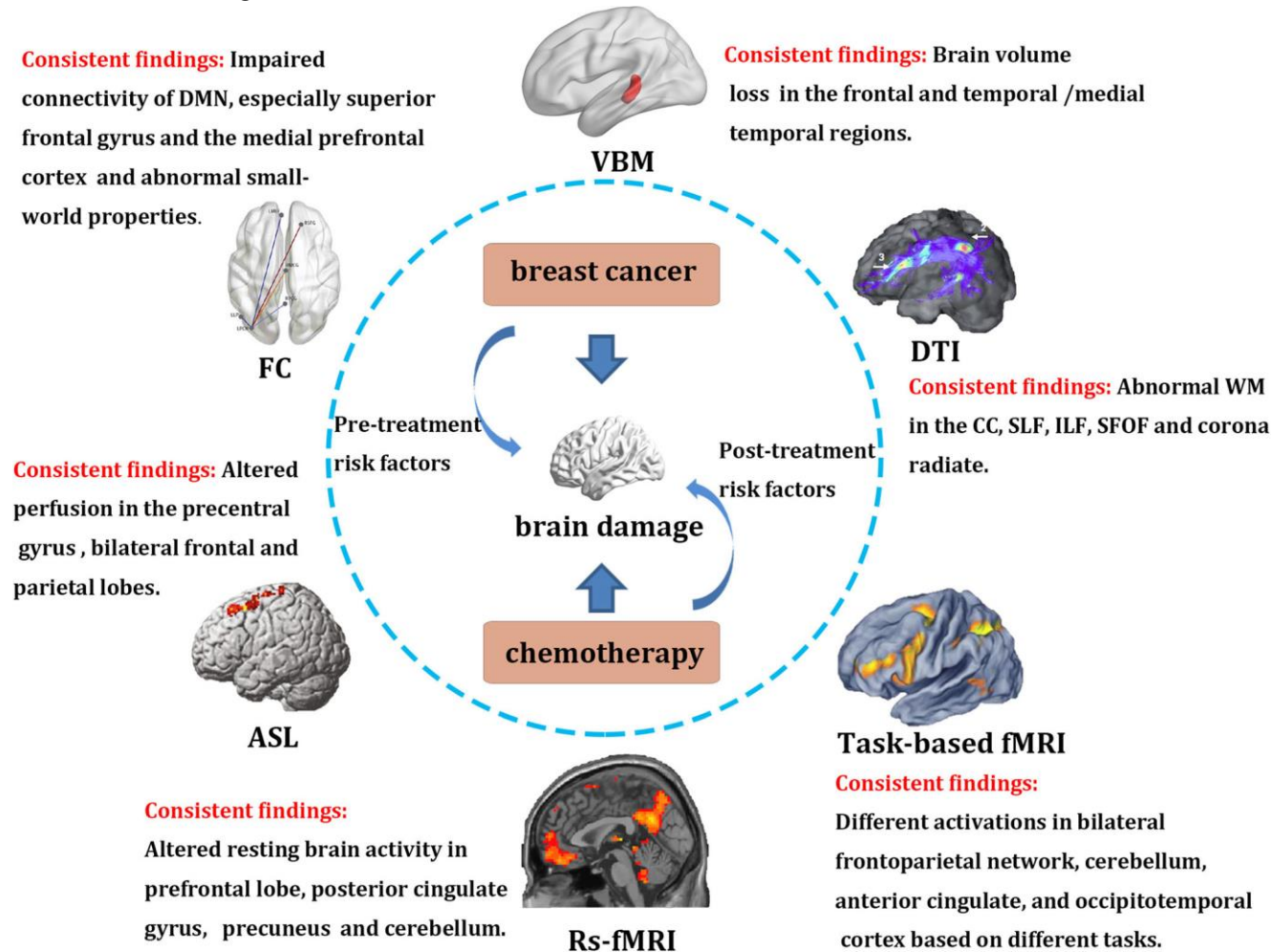
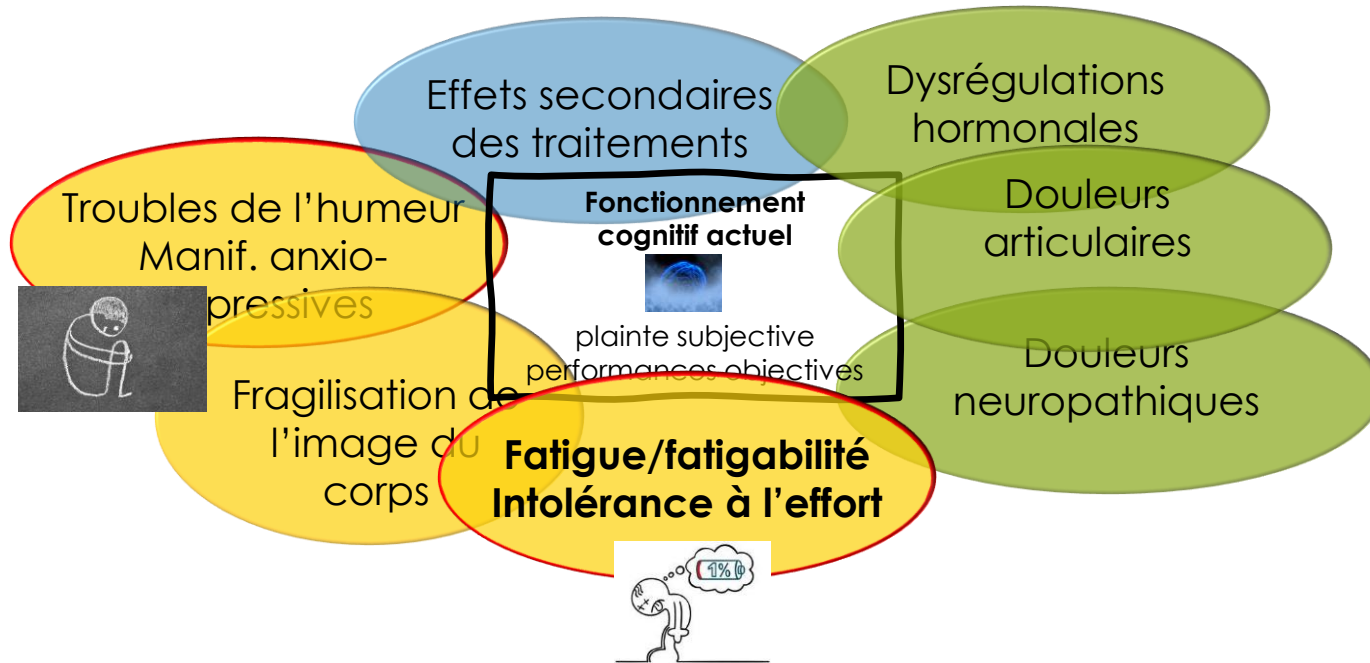
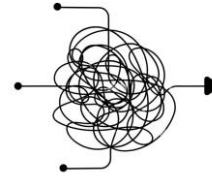


Fig. 5 Summary of structural and functional MRI studies on chemotherapy related brain alterations in patients with breast cancer. VBM: voxel-based morphological, FC: functional connectivity, DTI: diffusion tensor imaging, Rs-fMRI: rest state functional MRI, ASL:

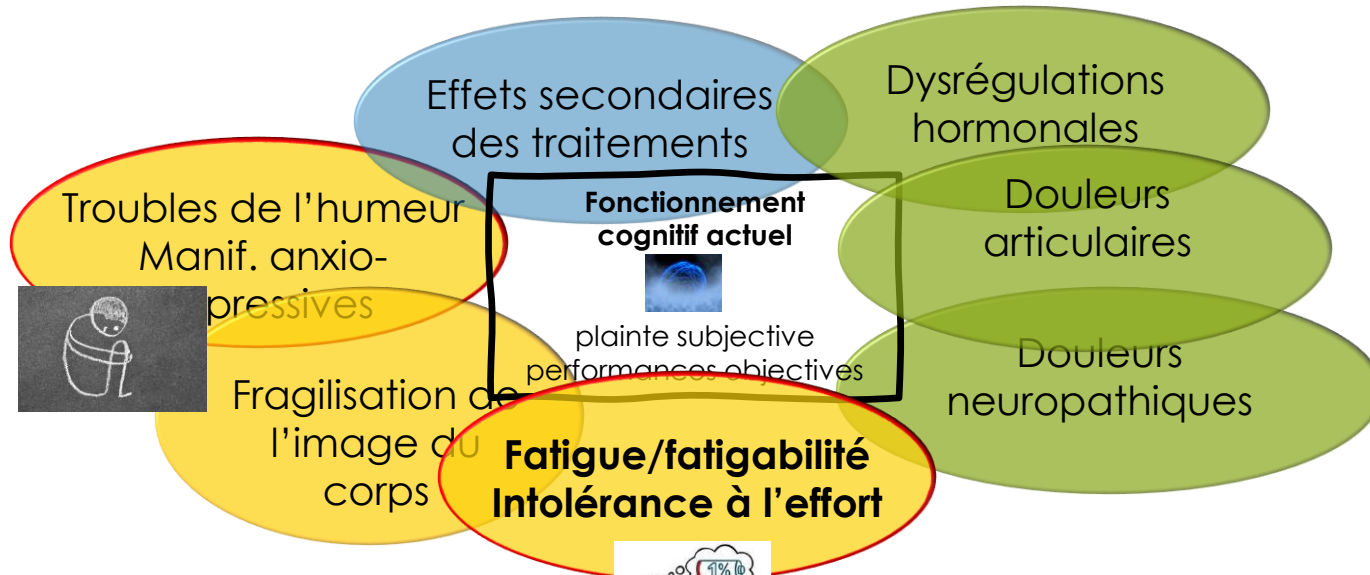
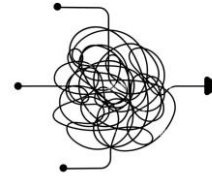
arterial spin labeling, DMN: default mode network, CC: corpus callosum, SLF: superior longitudinal fasciculus, ILF: inferior longitudinal fasciculus, SFOF: superior fronto-occipital fasciculus

→ altérations fonctionnelles
→ atteintes structurelles

Intrication, complexité
Aspect multifactoriel



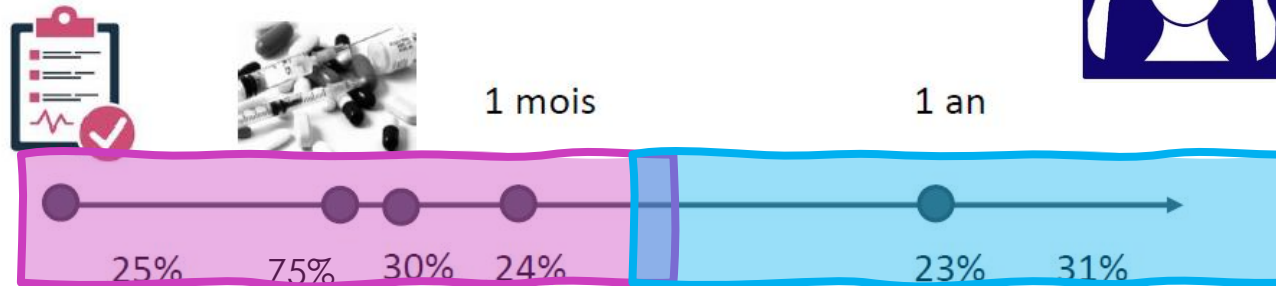
Intrication, complexité
Aspect multifactoriel



Pas de PEC univoque
Adaptation nécessaire au contexte++

FACTEURS CONTEXTUELS
(personnels et environnementaux)

Description: une histoire de temps?



Profil précoce

1 ères plaintes avant/pdt les traitements, d'origine multifactorielle :

- effets cognitifs directs du cancer (environnement inflammatoire général)
- cofacteurs (troubles thymiques, fatigue)

Aggravation progressive des troubles jusqu'à un point maximal dont le délai de survenue et l'intensité sont variables en fonction des cofacteurs également

Profil tardif

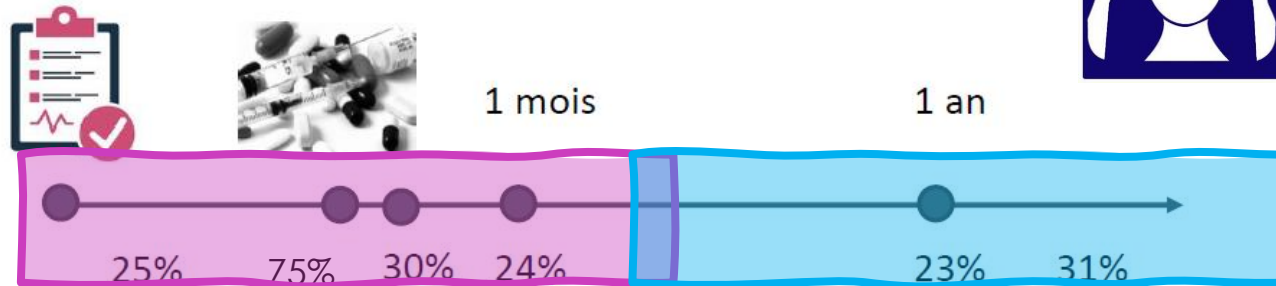
Pas de plaintes cognitives pendant les traitements

- pas de difficultés
- ou masquées par effets indésirables physiques passant au premier plan (nausées, asthénie majeure, neuropathie périphérique invalidante)

Apparition des plaintes cognitives au moment d'une « remise en avant » des fonctions cognitives :

- soit à l'arrêt des traitements et régression des effets secondaires physiques
- soit à la reprise d'un rôle occupationnel nécessitant l'utilisation des fonctions cognitives (rôle professionnel ou personnel)

Description: une histoire de temps?



Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'identifier en amont le profil des patients vis-à-vis de l'apparition des troubles cognitifs

pas de facteurs prédictifs ou de vulnérabilité particuliers identifiés

- Recommandations de l'ICCTF

2011 (anglo-saxon)

utilisation de tests neuropsychologiques spécifiques

critère de définition du seuil pathologique

apparaît comme léger par rapport aux plaintes rapportées par les patients



- Batterie GREC-Onco

2015 (français)

difficile à réaliser en soins courants, avec un temps de passation au-delà de 1h30

Batterie du Groupe de réflexion sur les évaluations cognitives en oncologie (Grec-Onco) Hervé Taillia et les membres de la commission Grec-Onco (2015)	Batterie de l'ICCTF (Wefel, 2011)	
Batterie globale "initiale" Avant tout traitement si possible	fNART Mattis MoCA	
1- Mémoire		
Mémoire verbale épisodique	RL RI 16 HVLTR	
Mémoire verbale immédiate	Empan de chiffre (ordre direct)	
Mémoire visuelle	Copie figure de Rey (3 minutes)	
Mémoire immédiate visuelle	Empans visuels (ordre direct)	
Mémoire de travail	Empan de chiffre (ordre indirect)	
	Empans visuels (ordre indirect)	
2- Langage		
Dénomination	Boston naming test abrégé	
Compréhension	Token test	
Fonctions visuo-constructives	Copie figure de Rey	
Batterie cognitive initiale Avant tout traitement si possible PUIS régulièrement à +6 mois de la batterie initial PUIS tous les 6 ou 12 mois suivant la situation clinique	Stroop (version Grefex)	
	Fonctions exécutives et attention	TMT A/B (version Grefex) TMT Fluences littérales et animaux (version Grefex) Cowa
	3- Evaluation globale	
	Mattis	
	MoCA	
4- Batterie comportementale		
	ISDC	
5- Autoquestionnaires		
Anxiété	Goldberg ou HADS	
Dépression	CES-D ou HADS	
Fatigue	Facit F4	
Qualité de vie	QLQ C30	
Plainte cognitive	Fact-Cog	

Commission GREC-Onco

Responsable de la commission : D. Maillet (Paris)

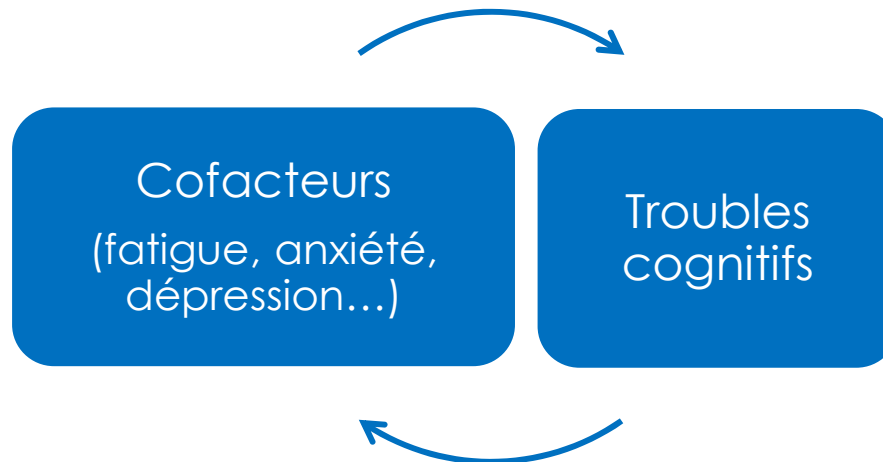
Objectifs:

- spécifier la plainte cognitive
- objectiver les troubles cognitifs
- apporter une solution de prise en charge adaptée



Evaluation des cofacteurs++

- Anxiété et Dépression : échelle HADS
- Sommeil : données d'interrogatoire
- Douleur : EVA douleur nociceptive, DN4
- Intolérance à l'effort / fatigabilité physique : données d'interrogatoire, TM6, test assis-debout
- Dysrégulations hormonales : examen clinique (thyroïde/cortisol/gonades), bilan sanguin avec TSH
- Fatigue « oncologique » : données d'interrogatoire (ex: MFI ou FACIT-F)
- Isolement social : données d'interrogatoire



CRCI: propositions de prises en charge

intégrant un contexte et des besoins individuels



Dans tous les cas:

- Donner des informations/explications relatives à ces troubles
légitimité de la plainte et de la gêne++



- Proposer des recommandations de type écologique:
 - éviter d'effectuer trop de tâches simultanément
 - organiser les informations à retenir
 - optimiser les outils type agenda avec classement catégoriel des tâches à effectuer
 - repérer les moments de la journée où la cognition est plus performante
 - répartir les différentes activités cognitives selon les contraintes et les facilitateurs



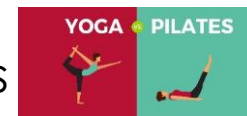
**LES
STRATEGIES
DE
COMPENSATION**



- Proposer un accompagnement psychologique, qui est souvent nécessaire

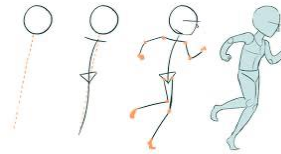


- Proposer d'éventuelles pratiques complémentaires



- Quel que soit le stade

- PEC en kinésithérapie pour reconditionnement à l'effort, travail de mobilité
- promouvoir l'**Activité Physique Adaptée** (prévention primaire et tertiaire)
- PEC en orthophonie pour travail de stimulation cognitive (en individuel ou en groupe)



- 4 grands types d'approches

Interventions pharmacologiques



Exercices physiques



Interventions comportementales aspécifiques

Interventions comportementales centrées sur la cognition



Voir revues in:

- Chan et al, 2015
- Morean et al, 2015
- Chung et al, 2018
- Jacquin-Courtois Reilly, 2019
- Zeng et al, 2020
- Merceur et al, Jacquin-Courtois, 2023 *in revision*

Type of interventions	Definition/Description
Cognitive training	Referring to as cognitive (re)training or brain training, focus on retraining a cognitive skill through practice, using computerized tasks with incremental increases in task difficulty based on performance.
Cognitive rehabilitation	Incorporating psychoeducation, skills training, strategy training, and functional activity training to apply the strategies in everyday life Referring to the process of re-attaining cognitive skills that have been lost or altered due to injury whereby the goal of treatment is to improve functioning on everyday tasks. ¹⁶
Cognitive behavioral therapy	Referring to behaviorally oriented programs that include retraining of lost cognitive abilities and compensatory strategies and may also include psychoeducation, stress reduction or peer support.

Nonpharmacological interventions for cancer-related cognitive impairment in adult cancer patients: A network meta-analysis

Zeng et al, 2020

n= 29 RCT
10 interventions

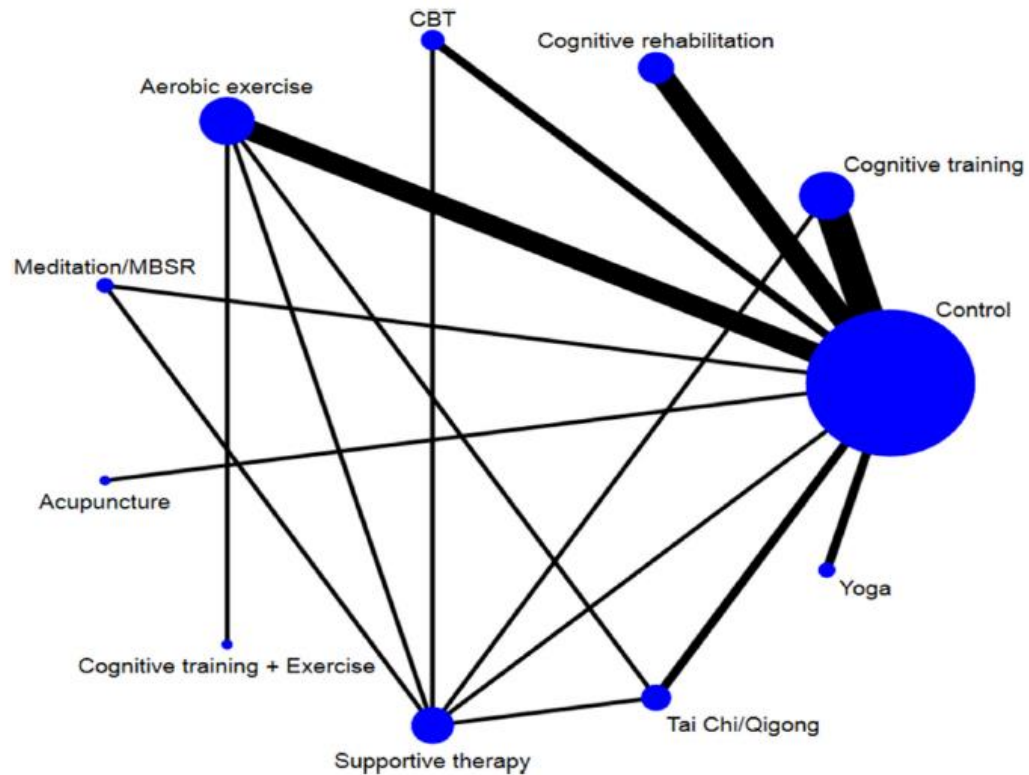
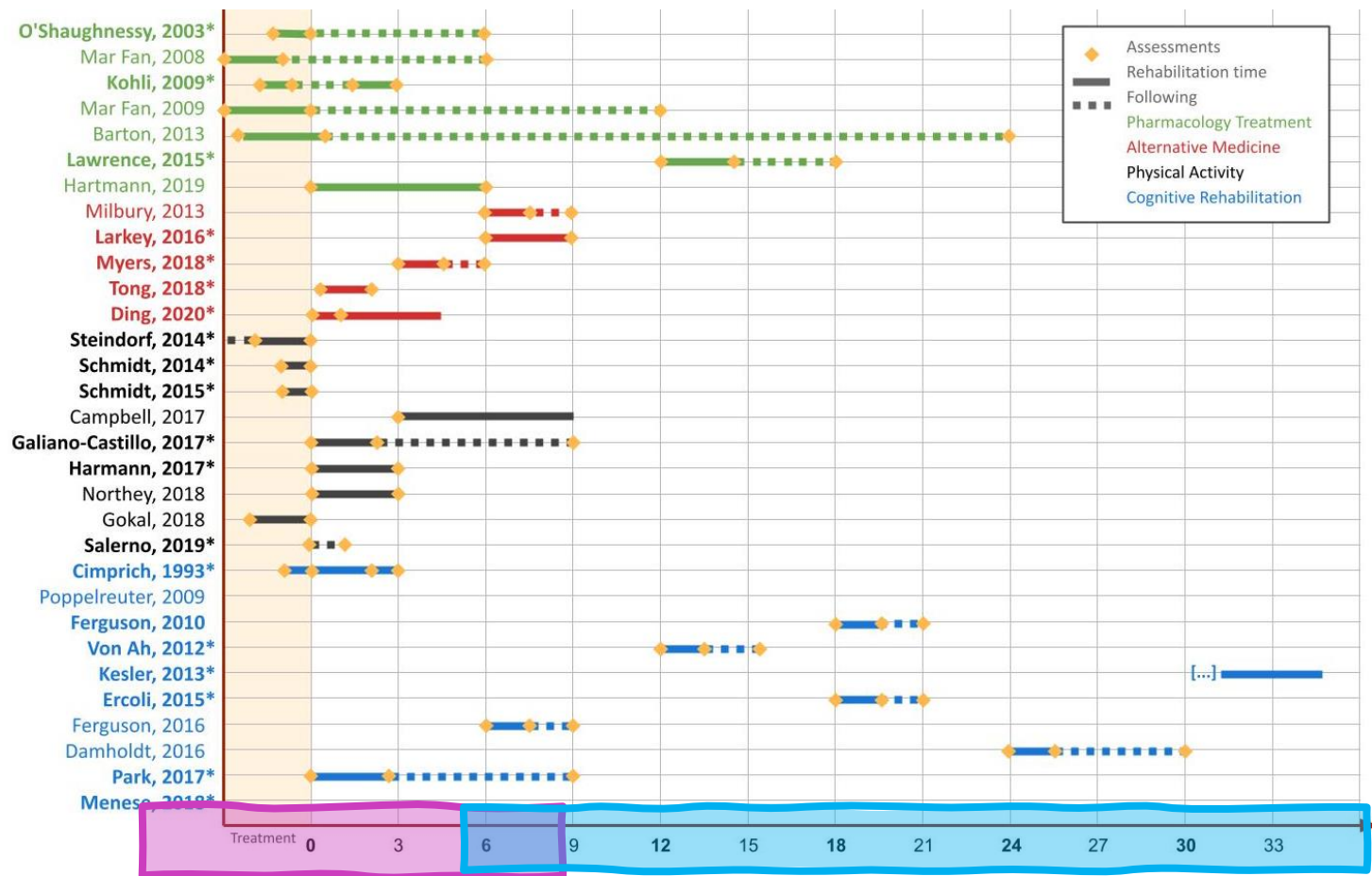


Fig. 2. Network geometry.

Abbreviations: CBT, cognitive behavioral therapy; MBSR, mindfulness-based stress reduction.

Note. The width of lines represents the number of studies in which each direct comparison is made. The size of each circle represents the number of people who received each study.

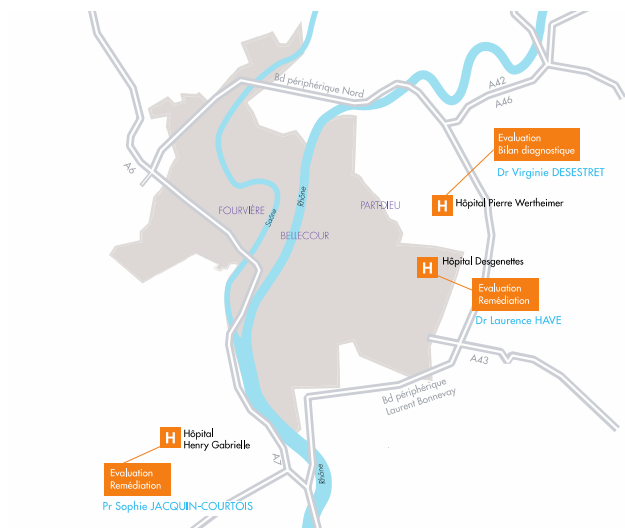


Merceur et al, Jacquin-Courtois, 2024 in press

- Pas de consensus de prise en charge
 - hétérogénéité qualitative (rationnel des propositions, paramètres évalués)
 - hétérogénéité quantitative (nombre de sessions/durée des effets)
 - pas de consensus du timing optimal (profil précoce vs profil tardif?)
 - différents problèmes à différents moments? donc différentes propositions selon le timing de prise en charge?

Evaluation Neurocognitive et Réhabilitation: un exemple de parcours et de proposition

POUR VOS DEMANDES DE PRISE EN CHARGE PAR LE RÉSEAU :



www.chu-lyon.fr/cancer

RÉSEAU ONCO-COGNITION

La filière lyonnaise de prise en charge de la plainte cognitive
chez le patient en cancérologie.



©DMC-HCL - PAC - DR - Photo: Fotolia - 0371

1^{ère} étape: dg positif et différentiel



Consultation médicale d'évaluation experte et/ou

Experte neurologique ou MPR
+/- avis psychiatrique
+/- évaluation orthophonique
+/- évaluation neuropsychologique
+/- évaluation sociale

Si possible
patient **accompagné**
et obligatoirement **informé**
de l'objectif :

pas de plainte, pas d'évaluation!

↳ Pour préciser les éléments de plainte fonctionnelle, d'éventuels déficits cognitifs et les troubles associés (fatigue, anxiété, dépression,...).

→ Détecter les atypies « red flags »

qui justifieront un bilan neurologique ou PEC psychiatrique parfois en semi-urgence (voir en urgence)

Ex: Maladie neurodégénérative
MA, APP, DLFT, SLA..

Ex: Co-pathologie neurovasculaire

Ex: Episode dépressif caractérisé

Ex: Troubles neuro-fonctionnels

Ex: TDAH de l'adulte

Ex: Addiction

Ex: Syndrome post-traumatique

Ex: SAOS

Ex: ...

↳ Pour établir un diagnostic étiologique ou différentiel.



+/- bilan neurologique
en hospitalisation conventionnelle

1^{ère} étape: dg positif et différentiel



Consultation médicale d'évaluation experte et/ou

Bilan en hospitalisation de jour :

- +/- évaluation ergothérapique
- +/- évaluation orthophonique
- +/- évaluation neuropsychologique
- +/- évaluation sociale

FACT-Cog
HAD
MOCA

SDMT

Pour préciser les éléments de plainte fonctionnelle, d'éventuels déficits cognitifs et les troubles associés (fatigue, anxiété, dépression,...).



+/- bilan neurologique en hospitalisation conventionnelle

→ Pour établir un diagnostic étiologique ou différentiel.

Profil précoce

Programme **ALIZES**

fatigue/fatigabilité
manque d'endurance
fragilité thymique
perte de confiance et d'estime de soi
+/- plainte cognitive

Objectifs:

- reconditionnement à l'effort
- mobilité, posture, endurance
- régulation tonique et gestion des émotions
- appropriation de l'activité physique
- repères diététiques
- informations et échanges



2^{ème} étape: PEC après une consultation dédiée



+/- Proposition d'un programme de remédiation cognitive dans l'une des deux structures de Médecine physique et de réadaptation :

- Séances individuelles ou collectives (bihebdomadaires, pendant 6 semaines)
- Prise en compte des troubles associés
- Activité physique adaptée

propositions différentes selon le timing selon contexte et plainte(s) à l'interrogatoire

→ Pour proposer un accompagnement personnalisé afin d'optimiser les conditions de vie familiale, sociale et professionnelle.

Description of an interdisciplinary, holistic cognitive rehabilitation program for adults with mild to moderate cognitive impairment after acquired brain injury

Karen T. Reilly^a, Julie Holé^{a,b}, Stuart Nash^{a,b}, Virginie Pugnet^b, Valérie Servajean^b, Didier Varsovie^b and Sophie Jacquin-Courtois^{a,b}

Profil tardif

Programme **BORA**

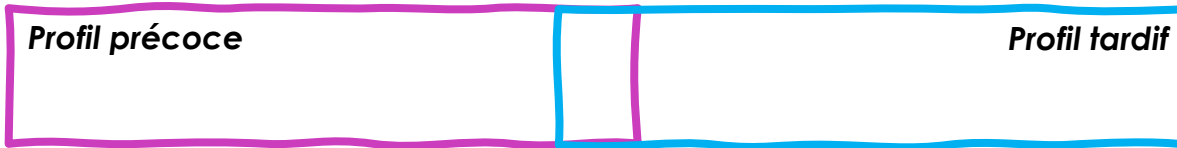
plainte cognitive
'je suis ralentie' 'je n'arrive pas à trouver mes mots'
'j'ai du mal à faire deux choses en même temps'
'j'oublie plus qu'avant, je dois tout noter'

Objectifs:

- remédiation cognitive axée sur attention et mémoire
- métacognition avec prise de conscience de ses aptitudes en terme de fonctions cognitives et relations interpersonnelles
- mises en situation pour faciliter l'apprentissage et l'intégration de l'information dans le quotidien



Reilly et al, Jacquin-Courtois, 2022



Sollicitation cognitive + Activité Physique



Promouvoir la réappropriation du corps, la confiance, l'assurance

Solliciter l'appropriation durable des moyens proposés et mis en œuvre

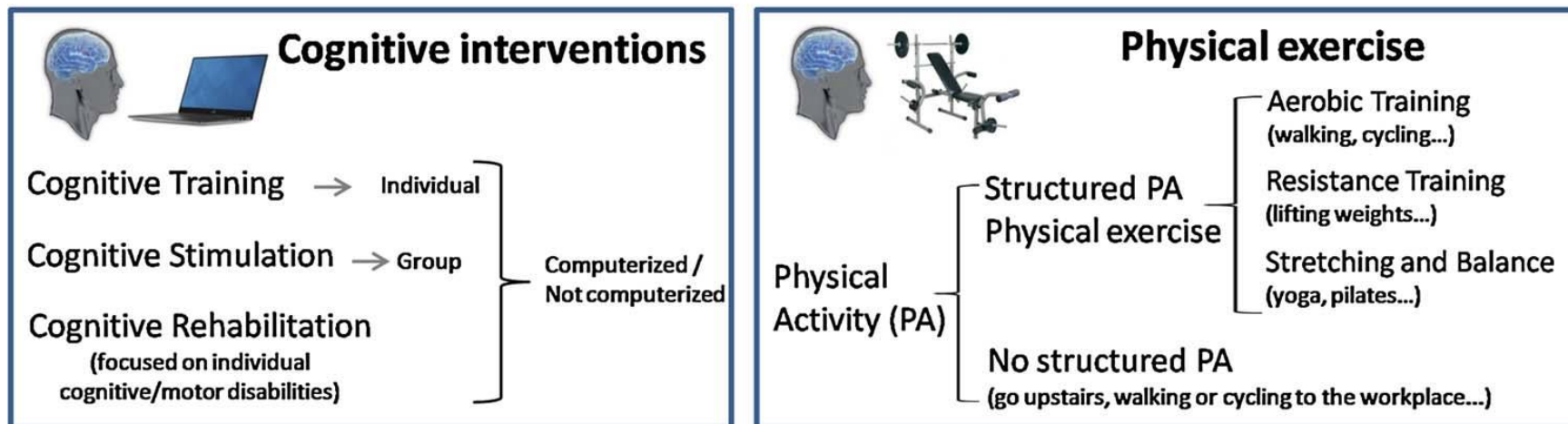
Mobiliser la motivation et la position d'acteur (engagement dans la rééducation)

pour la reprise des rôles significants

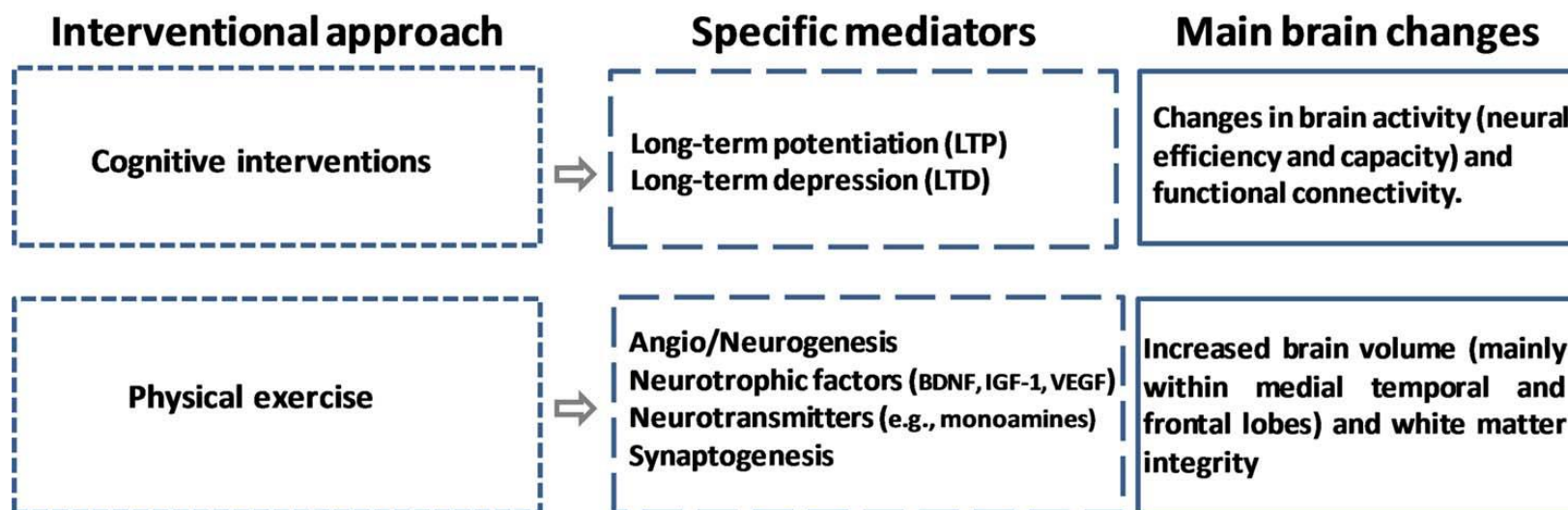
Les activités quotidiennes



Interventional approaches to improve cognitive functioning



Neurophysiological mechanisms underlying cognitive improvement



RESEARCH

Open Access



Feasibility of a combined aerobic and cognitive training intervention on cognitive function in cancer survivors: a pilot investigation

Brent M. Peterson^{1,3}, Cynthia Johnson⁴, Kaylene R. Case⁴, Daniel Y. K. Shackelford^{2,3}, Jessica M. Brown^{2,3}, Trent L. Lalonde⁵ and Reid Hayward^{3*}

Table 1 Group stratification, training schedule, and cognitive training exercises

Group	Participants	Aerobic	Cognition	Flexibility
AER + COG	Cancer	Yes	Yes	Yes
AER	Cancer	Yes	No	Yes
CON	Cancer	No	No	Yes
COG	Cancer	No	Yes	Yes

Week	% HRR	Session	Training exercises
1	55	1–3	1–5, 1–5, 1–5
2	55	4–6	1–5, 1–5, 6 (step 10)
3	55	7–9	6 (step 9–7)
4	55	10–12	6 (step 6–4)
5	60	13–15	6 (step 3–1)
6	60	16–18	1–5, 1–5, 1–5
7	60	19–21	1–5, 1–5, 7 (step 10)
8	60	22–24	7 (step 9–7)
9	65	25–27	7 (step 6–4)
10	65	28–30	7 (step 3–1)
11	65	31–33	1–5, 1–5, 1–5
12	65	34–36	1–5, 1–5, 1–5

Training exercise numerical values correspond with cognitive training exercises noted in Table 4. The steps indicated during sessions 7–15 and 22–30 reflect a series of tasks within the training exercises of number 6 and number 7 that increase in difficulty as the step number decreases

Table 2 Group cancer characteristics

Group	Cancer type	Gender
AER + COG <i>n</i> = 9	Breast cancer (4)	Female
	Ovarian/breast	Female
	Hodgkin's lymphoma	Male
	Non-small cell lung metastasized to the brain	Female
	Supraglottic/laryngeal	Male
	Ovarian	Female
AER <i>n</i> = 7	Breast cancer (3)	Female
	Throat/tongue	Male
	Anaplastic oligodendroglioma	Female
	Colon	Female
	Breast/colon	Female
CON <i>n</i> = 7	Breast cancer (4)	Female
	Prostate	Male
	Ovarian	Female
	Lymphoma	Male
COG <i>n</i> = 5	Breast (3)	Female
	Lung	Female
	Multiple myeloma	Male

Table 3 Cognitive assessment battery

Cognitive parameters	Test/instrument
General cognitive functioning	<ul style="list-style-type: none"> • Wechsler Memory Scale, 4th ed. (WMS-IV) • General Cognitive Screener (BCOG)
Processing speed	<ul style="list-style-type: none"> • Trail Making A (TMT-A)
Working memory, executive function, and attention	<ul style="list-style-type: none"> • Wechsler Adult Intelligence Scale, 4th ed. (WAIS-IV) • Letter/Number Sequencing, Coding (LNS, CD) • Trail Making B (TMT-B)
Verbal learning and memory	<ul style="list-style-type: none"> • Wechsler Memory Scale, 4th ed. (WMS-IV) • Logical Memory I & II (LMI, LMII)
Verbal fluidity	<ul style="list-style-type: none"> • Controlled Oral Word Association Test (COWAT)
Perceptual reasoning	<ul style="list-style-type: none"> • Wechsler Adult Intelligence Scale, 4th ed. (WAIS-IV) • Block Design (BD)

Table 4 Cognitive training exercises

Number	Exercise	Trained functions	Description
1	Parking	Working memory Visio-spatial memory	Adaptation and classic visuo-spatial span task
2	Car driving	Processing speed Divided attention Selective Attention Vigilance	Two simultaneous biconditional discrimination (S-R) tasks with a vigilance task
3	Smart driving	Processing speed Selective Attention Attentional Flexibility Useful field of view Divided attention Vigilance	Derived from ACTIVE trial; with UFOV program
4	The policeman	Working memory Verbal processing Speed	Standard <i>n</i> -back task with adaptable time limit
5	Brain twister	Processing speed Cognitive control Attentional flexibility	Stroop-like based on cue and response conflict and attentional set-shift paradigm
6	The pilot	Divided attention Temporal perception Arithmetic	Dual monitoring task
7	Stock exchange	Processing speed Divided attention Working memory	Two simultaneous <i>n</i> -back tasks: one audio-verbal and the other visuo-spatial

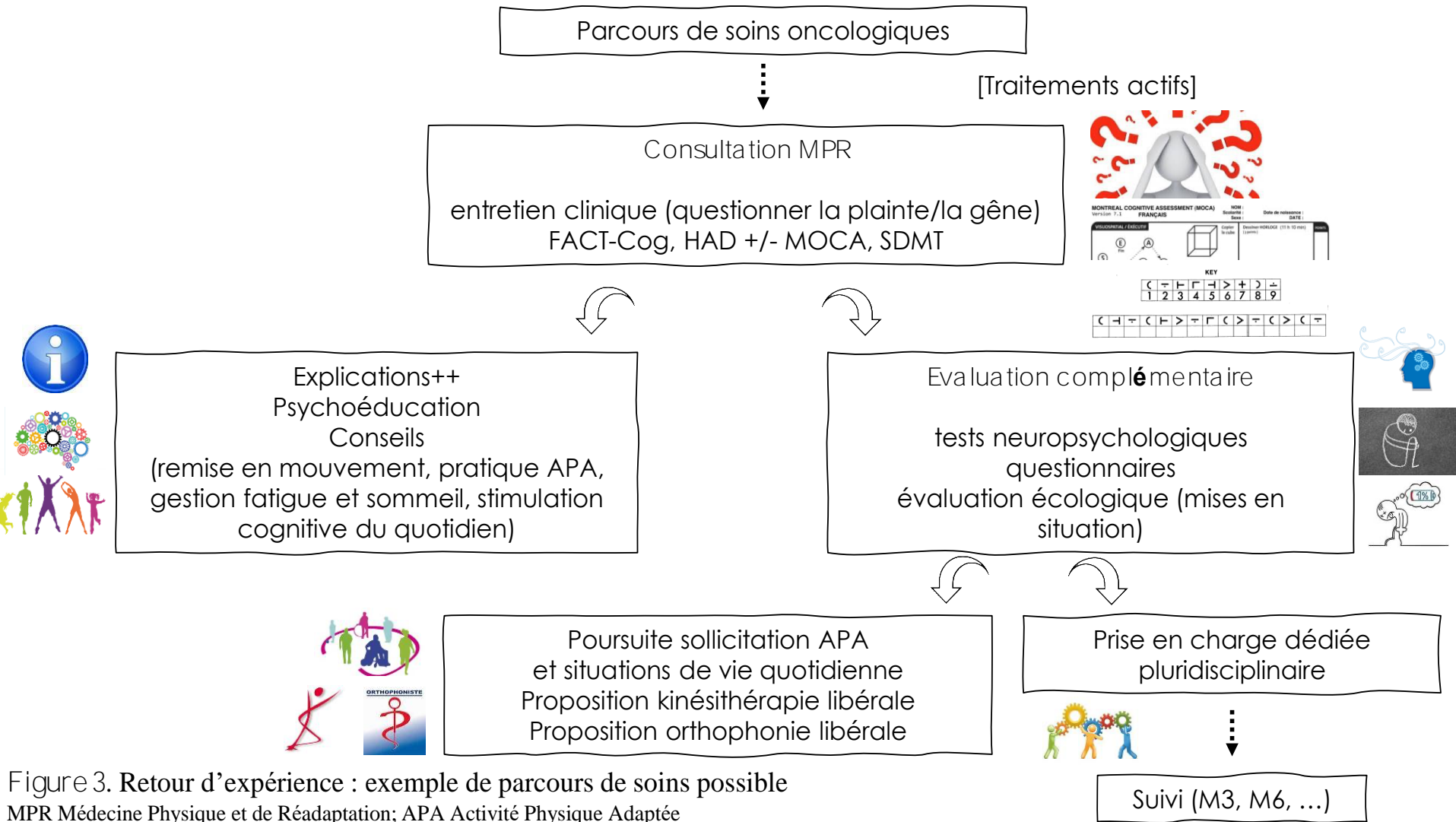





Figure 3. Retour d'expérience : exemple de parcours de soins possible
MPR Médecine Physique et de Réadaptation; APA Activité Physique Adaptée

American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline

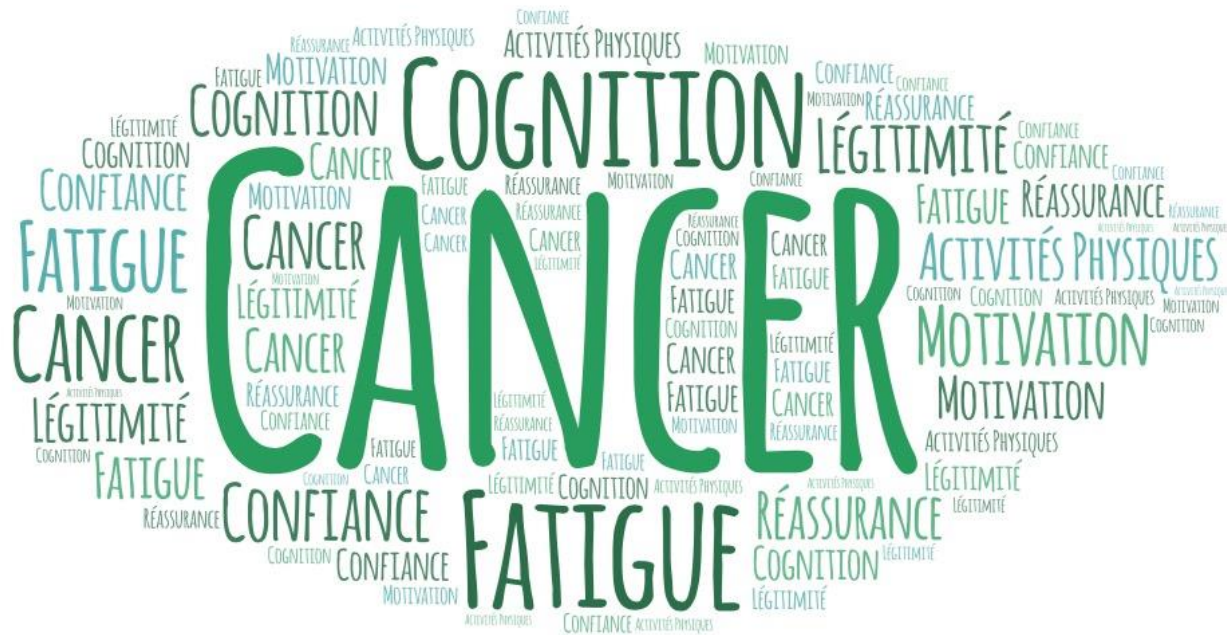
Carolyn D. Runowicz, Corinne R. Leach, N. Lynn Henry, Karen S. Henry, Heather T. Mackey, Rebecca L. Cowens-Alvarado, Rachel S. Cannady, Mandi L. Pratt-Chapman, Stephen B. Edge, Linda A. Jacobs, Arti Hurria, Lawrence B. Marks, Samuel J. LaMonte, Ellen Warner, Gary H. Lyman, and Patricia A. Ganz

Cognitive Impairment

Recommendation 3.4. It is recommended that primary care clinicians (a) should ask patients if they are experiencing cognitive difficulties (); (b) should assess for reversible contributing factors of cognitive impairment and optimally treat when possible (); and (c) should refer patients with signs of cognitive impairment for neurocognitive assessment and rehabilitation, including group cognitive training if available ().

- Cancer-Related Cognitive Impairment
 - importance de l'évaluation / impact QoL et fonctionnement
 - dvpt interventions (comportementales, pharmacologiques) pour réduire et/ou prévenir
- Besoin d'une harmonisation des études observationnelles et interventionnelles
 - évaluation cognitive pré-thérapeutique?
 - prise en compte des délais/du timing
 - harmonisation des mesures et critères de jugement
- Mesures subjectives et objectives
- Faisabilité et accessibilité
- **Programmes multimodaux+++ selon plainte et timing**
- Enjeu du vieillissement cognitif de ces populations





Merci pour votre attention

sophie.courtois@chu-lyon.fr