

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

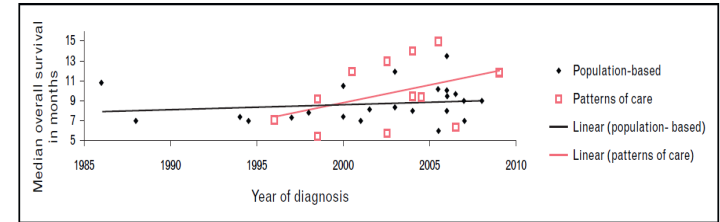
1- Dans le cadre des tumeurs cérébrales

2- Dans le cadre des cancers systémiques

- description des troubles cognitifs liés au cancer (CRCI)

- évaluation et détection

- quelle prise en charge ?



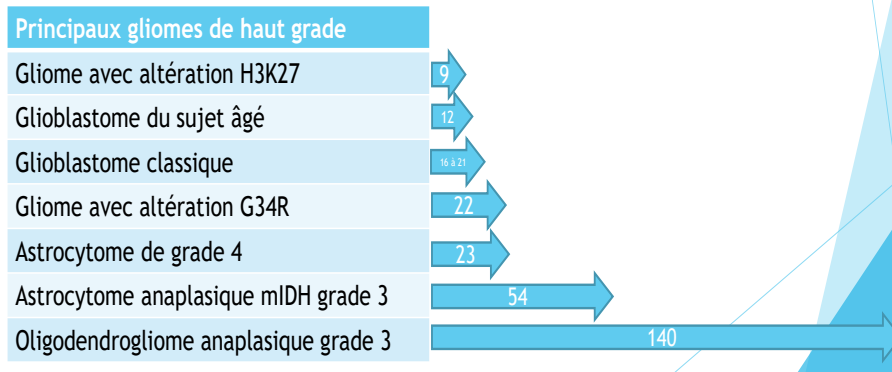
- Neuro-oncologie:
amélioration des traitements et des taux de survie
- Probabilité de voir apparaître des complications accentuée
troubles cognitifs++
- Évaluation neuropsychologique:
aspect essentiel du suivi des patients
pendant et après traitement
- Difficulté:
contribution de la lésion *per se*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

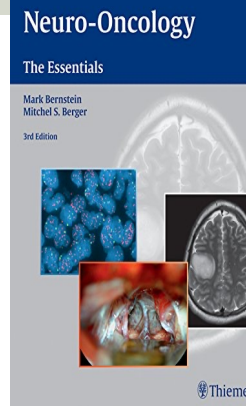
... mais aussi *guérison* avec séquelles (neuro, ortho, sensorielles...) et vieillissement neurologique

-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

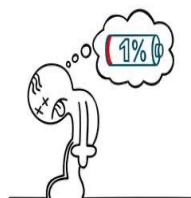


Table 1. Common neurological and physical complications of brain tumors

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.

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%

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
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
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	Facteurs liés au patient
Dose par séance	Âge
Dose totale	Prédispositions génétiques
Durée totale du traitement	Déficits neurologiques préexistants
Volume cérébral irradié	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

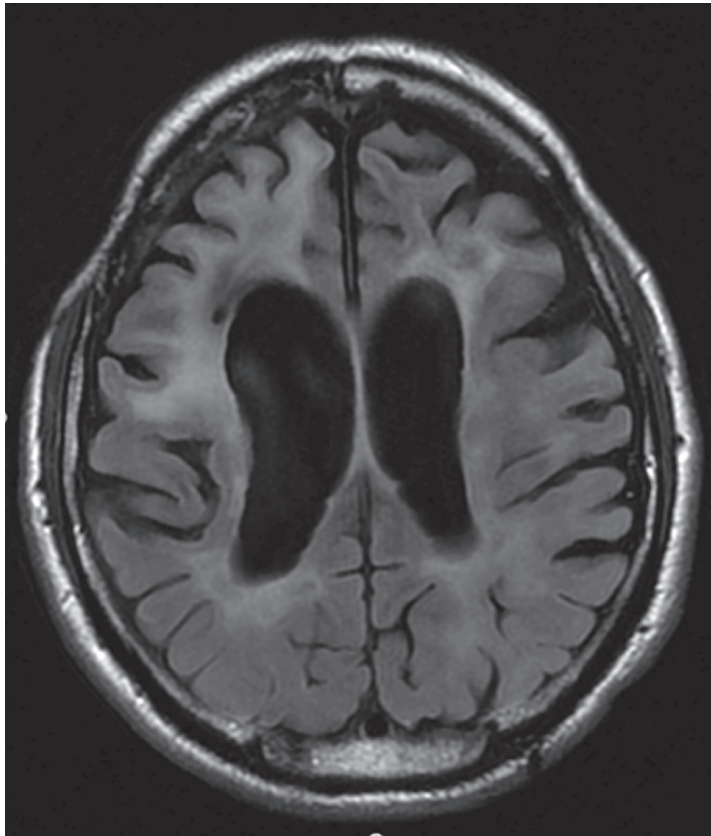
Troubles tardifs

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

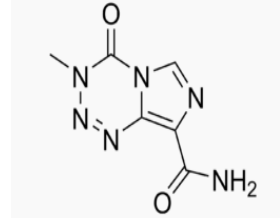
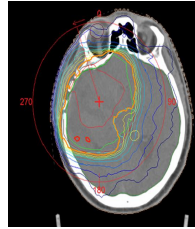
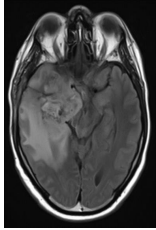
Atteinte cognitive (objective/subjective)
31% à 75% avant tout traitement
19% à 83% après PEC

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

AVC like
évolution plutôt favorable

incertitude/inconfort
évolution non maîtrisée

Coopération/collaboration

neurochir anapath

radiothérapeute oncologue

MPR

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

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 thérapeutique

- 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
diététicien
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 **déglutition**
Rééducation **neuro-périnéale**

Bien être, plaisir
Soins de Support
Evaluation sociale

Evaluer
Ré-évaluer
Ajuster
Ré-ajuster
sur mesure

En pratique

Qui? Quand? Pourquoi?

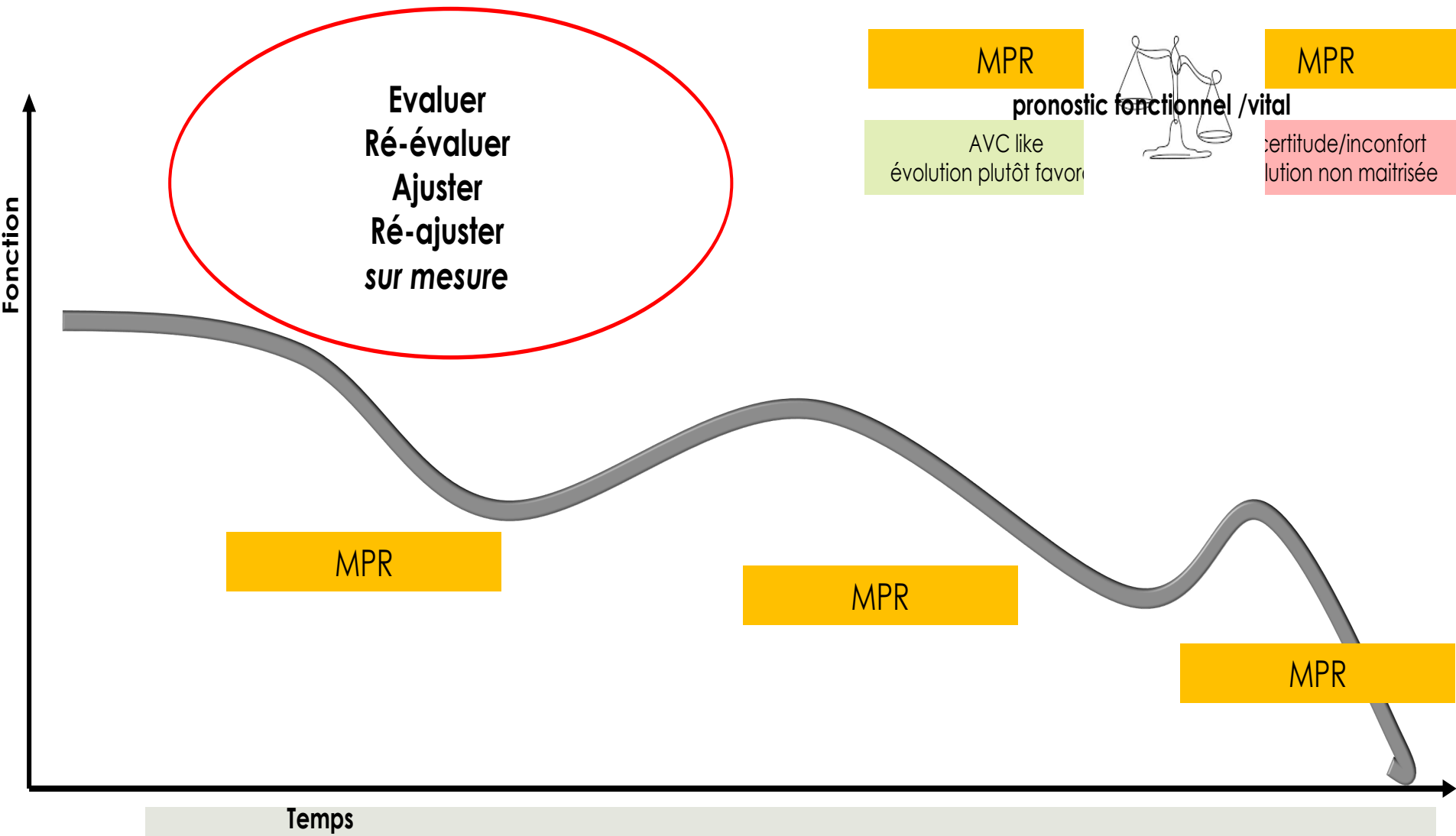


DEFICIENCE

ACTIVITE

PARTICIPATION

CONTEXTE



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

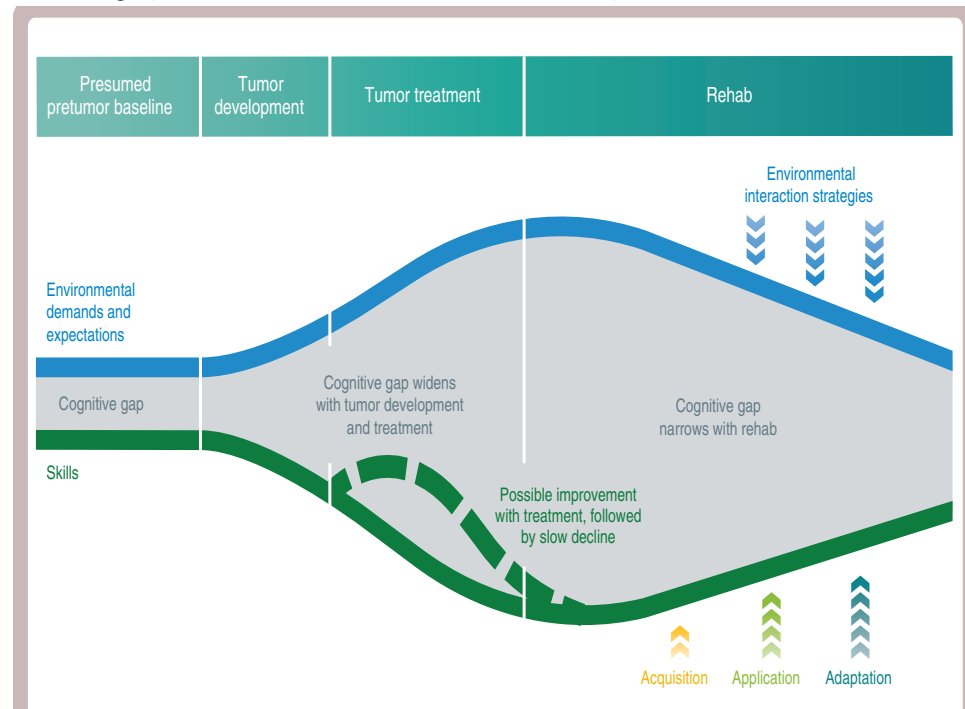


Figure 3. Schema of Longitudinal Trajectory of Cognitive Impairment Across Disease Trajectory.

Quels bénéfices identifiés?

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

Zhao et al 2020

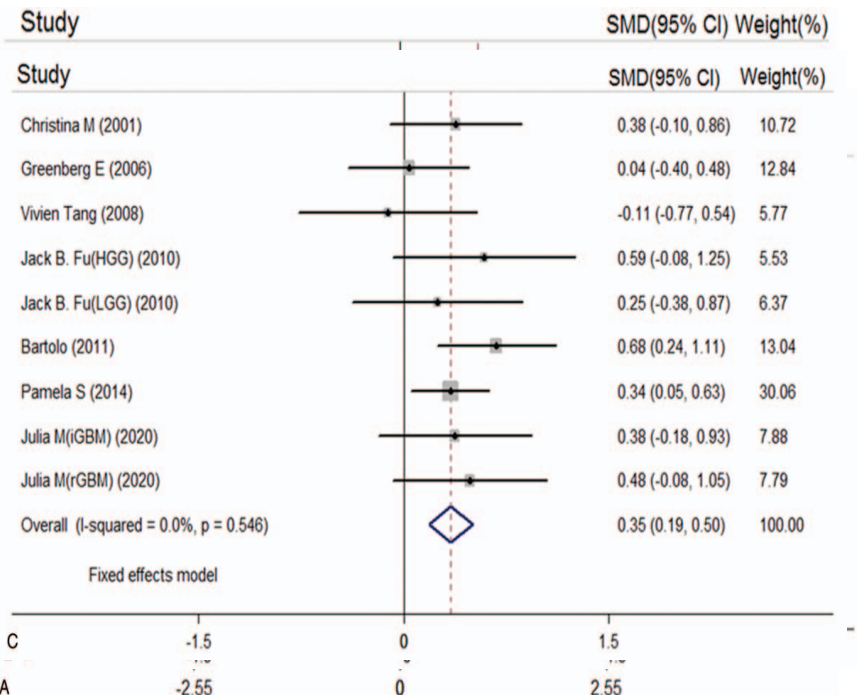
Quelle amélioration de la fonction neurologique après réhabilitation dans le cadre de gliomes?
CJP: Mesure d'Indépendance Fonctionnelle MIF

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

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



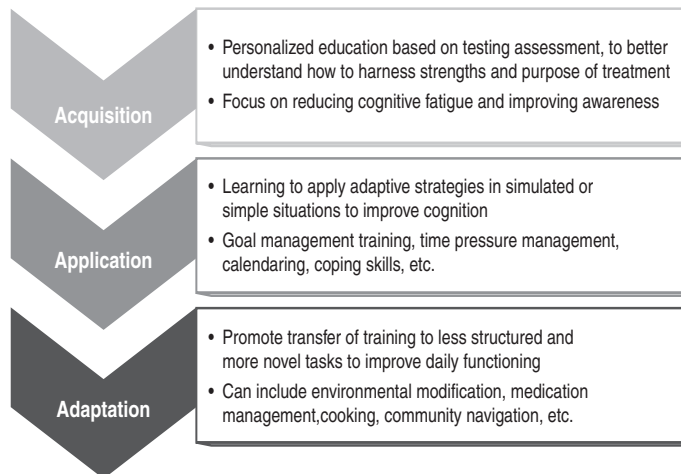
Quelle(s) réhabilitation(s)?

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-mutant, or glioblastoma, IDH-mutant

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

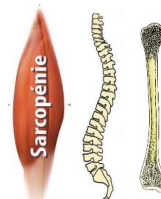
ACTIVITE

PARTICIPATION

CONTEXTE



transversalité
des symptômes et séquelles



Impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives

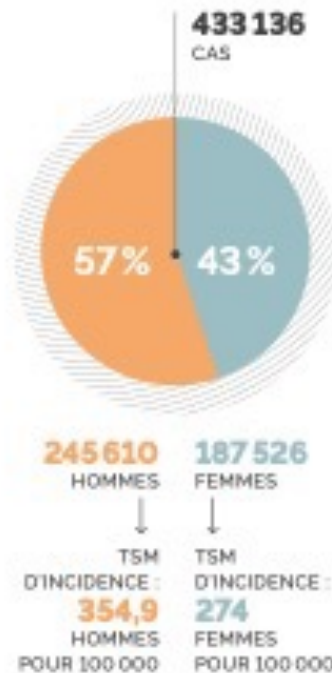
1- Dans le cadre des tumeurs cérébrales

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

NOUVEAUX CAS DE CANCER EN 2023



PRÉVALENCE DES CANCERS

La prévalence totale des cancers dénombre les personnes en vie ayant eu un diagnostic de cancer au cours de leur vie. En 2017, on estime que cette prévalence est de l'ordre de 3,8 millions en France métropolitaine, un chiffre en hausse qui est lié à l'augmentation du nombre de nouveaux cas et à l'amélioration de la survie.



Cancer: pathologie fréquente++

Prévalence (France) 3 millions

LA VIE CINQ ANS APRÈS UN DIAGNOSTIC DE CANCER

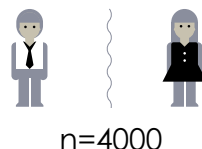


Le rapport complet « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer » est téléchargeable sur e-cancer.fr.



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:

- état de santé
- séquelles et suivi
- difficultés rencontrées au quotidien
- impact de la maladie et de ses traitements sur les ressources et l'emploi

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

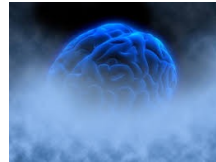
FICHE ACTION II.7

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

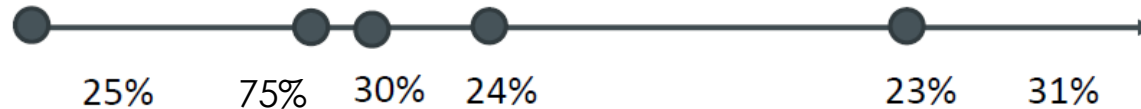
Fréquence variable (15 à 50%)

selon plainte subjective ou scores objectifs aux tests
selon le timing



1 mois

1 an

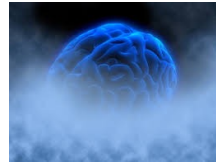


Janelins et al, 2011, 2014
Dijkshoorn et al, 2021
Whittaker et al, 2022

CRCI: de quoi parle-t-on?



Fonctionnement cognitif actuel



plainte subjective
performances objectives

jusqu'à 90%

Pullens et al, 2013
Janelins 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

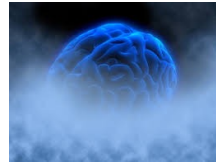
-difficultés à rester concentrer sur une tâche
réduction des capacités attentionnelles,
manque de concentration, distractibilité
lapsus attentionnels, « blanc »
incapacité à garder le fil d'une conversation,
d'un film, d'un livre

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

CRCI: de quoi parle-t-on?



Fonctionnement cognitif actuel



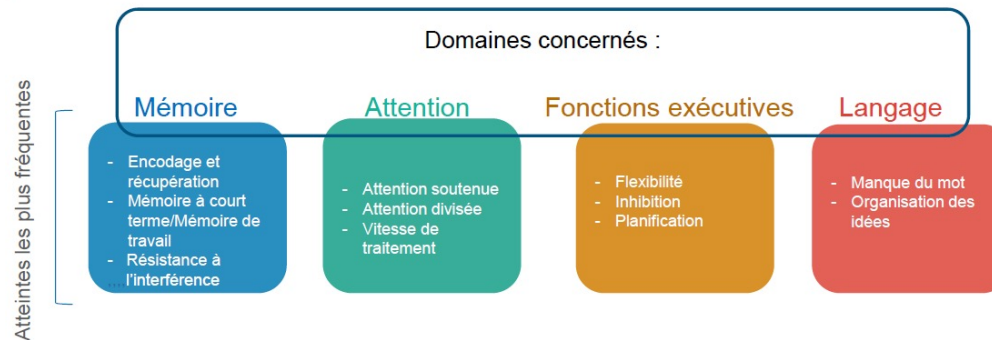
plainte subjective

performances objectives

16 à 75%



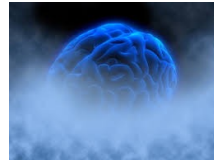
Hutchinson et al, 2012



CRCI: de quoi parle-t-on?



Fonctionnement cognitif actuel



plainte subjective
performances objectives



souvent transitoires

Wefel et al, 2004

parfois durables

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

parfois décalés dans le temps

Wefel et al, 2010

Mesure subjective
44%

Mesure objective
21%

Prévalence CRCI

Whittaker et al, 2022

Mesure
subjective

Autres
facteurs

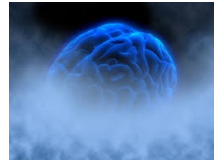
Mesure
objective

Bray et al, 2018

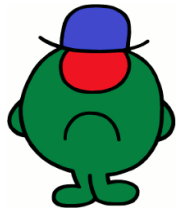
CRCI: de quoi parle-t-on?



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

Mesure subjective
44%

Mesure objective
21%

Prévalence CRCI

Whittaker et al, 2022

Mesure
subjective

Autres
facteurs

Mesure
objective

Bray et al, 2018

CRCl: mécanismes?

Facteurs liés au cancer et à ses traitements

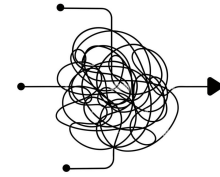
- type de tumeur, stade, marqueurs
- chirurgie, anesthésie
- chimiothérapie
- radiothérapie
- hormonothérapie
- thérapies ciblées
- immunothérapie

Facteurs de risque/facteurs modulateurs non modifiables

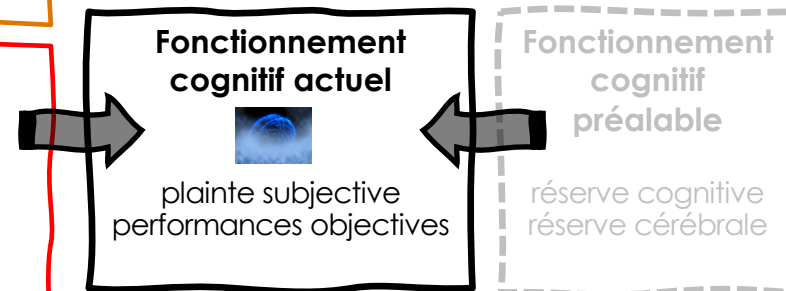
- âge
- co-morbidités (cardio-vasculaires, diabète, etc...)
- facteurs socio-démographiques (genre, éducation, réserve cognitive)
- variation génétique (ApoE, COMT, BDNF)
- facteurs biologiques (inflammation, stress oxydatif, lésions ADN, sénescence cellulaire, modifications de l'axe HPA)

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)



Intrication, complexité
Aspect multifactoriel



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

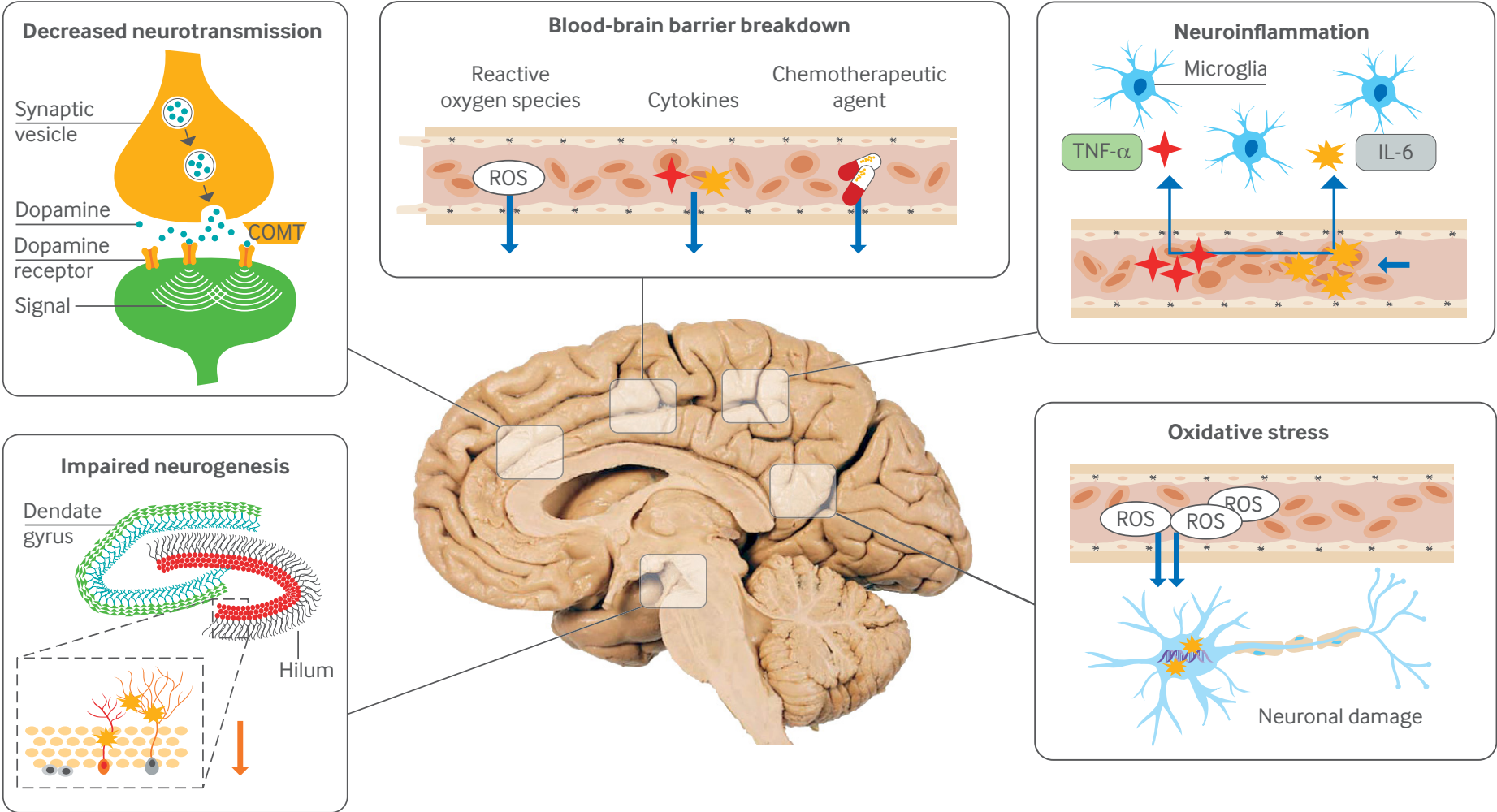


Fig 2 | Putative mechanisms of chemotherapy induced cognitive impairment. B

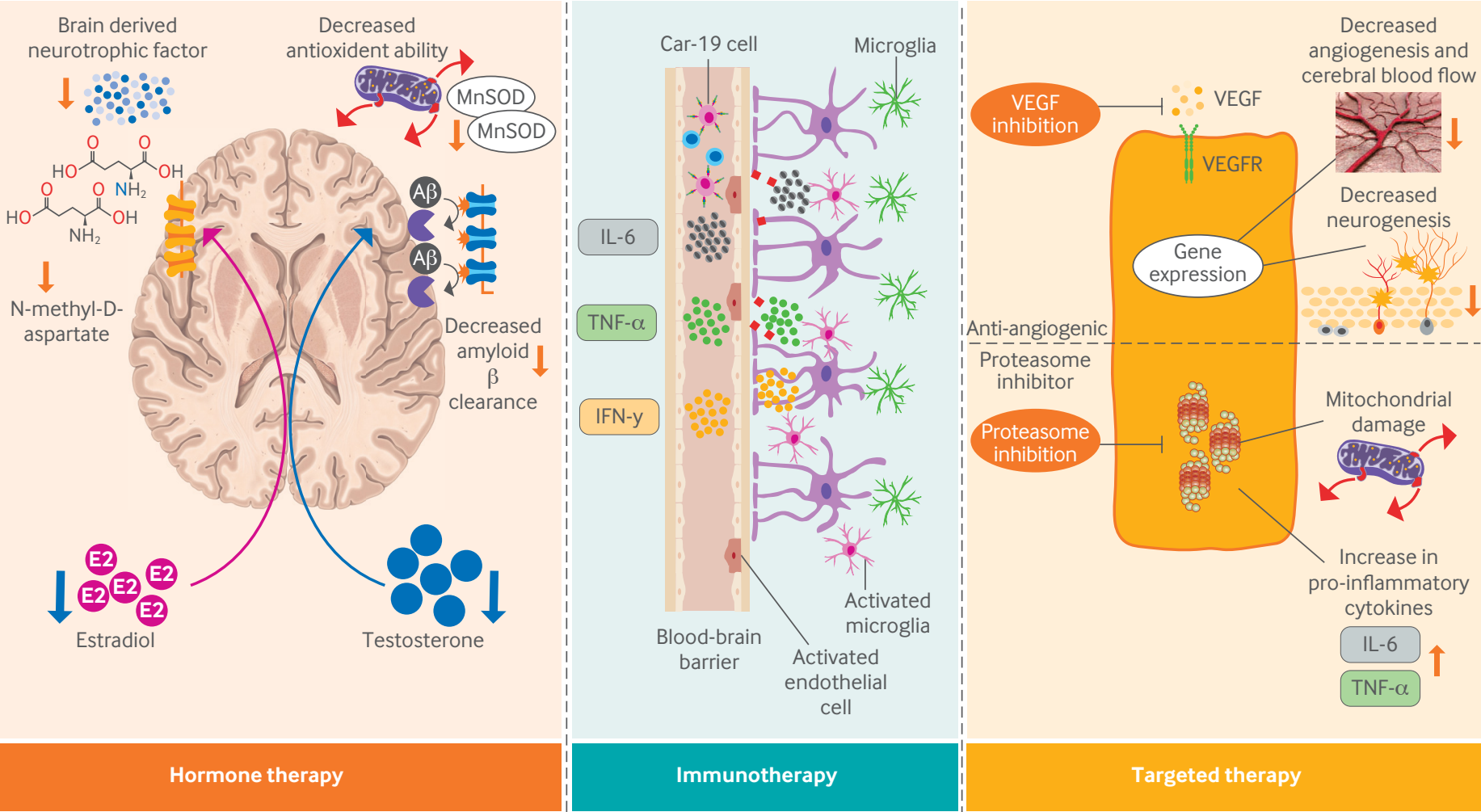


Fig 3 | Possible mechanisms underlying cognitive impairment associated with hormone, immune, and targeted the

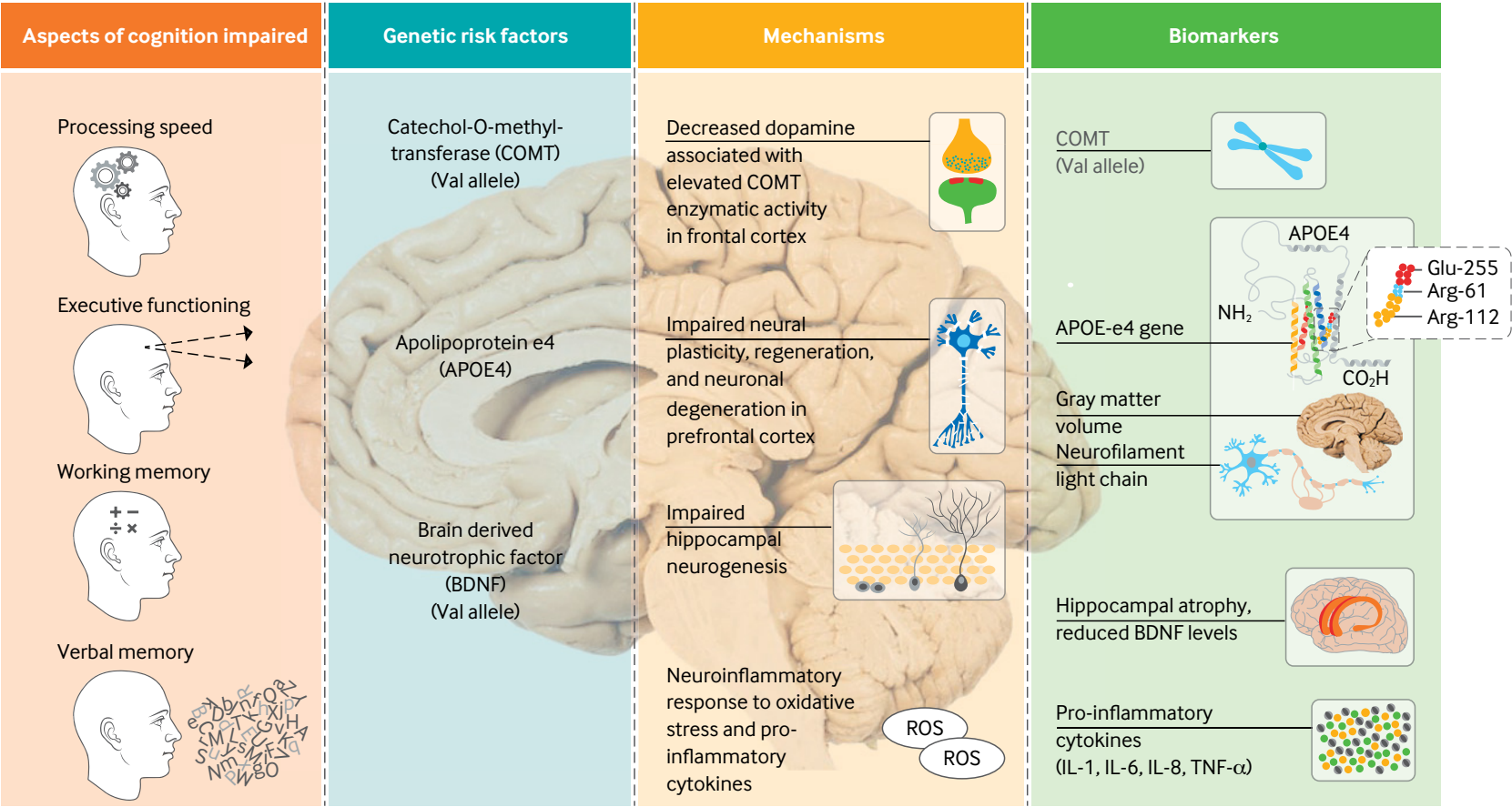


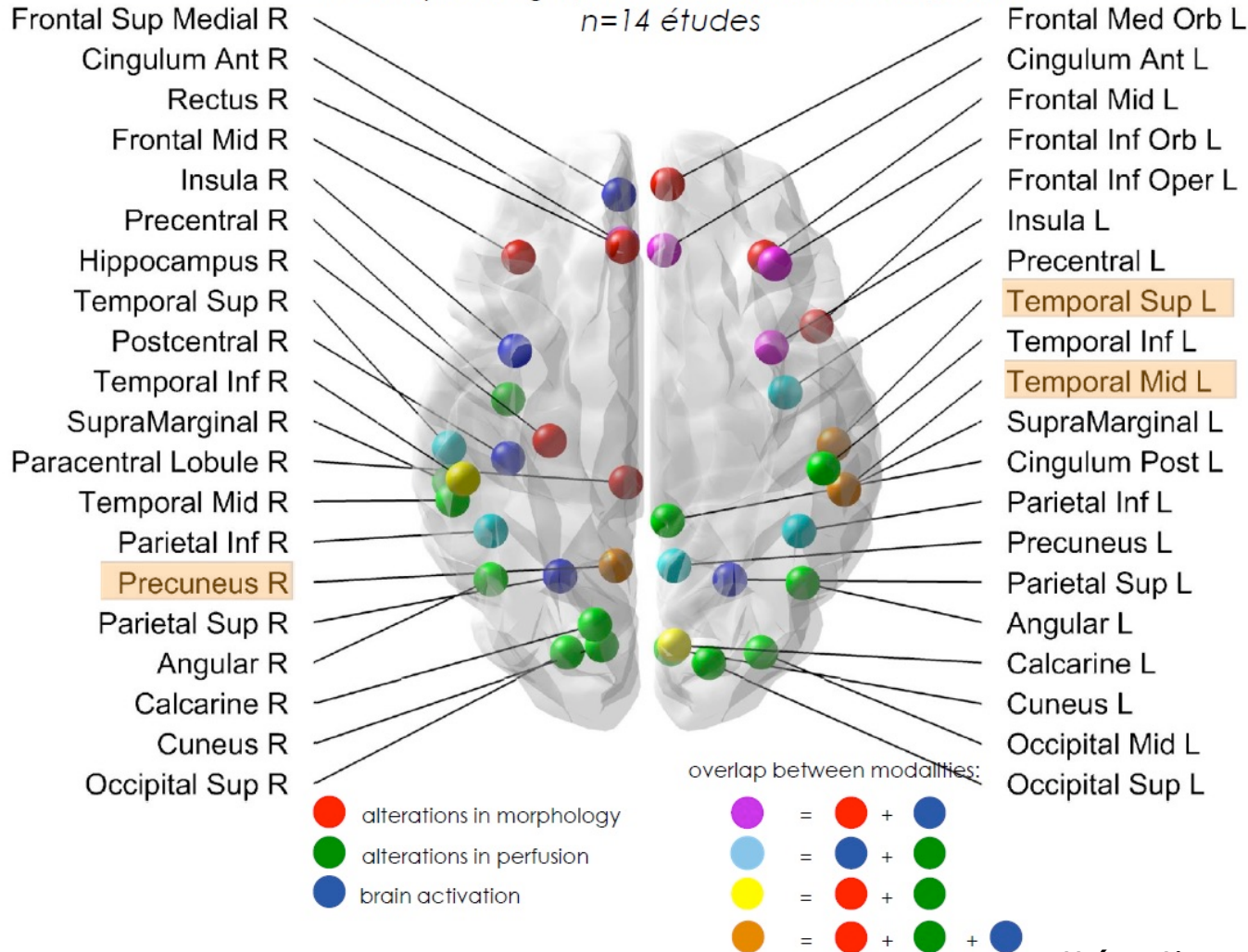
Fig 1 | Cognitive effects, genetic risk factors, mechanisms, and potential biomarkers implicated in cognitive impairment associated with cancer treatment. IL=interleukin; TNF=tumor necrosis factor

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

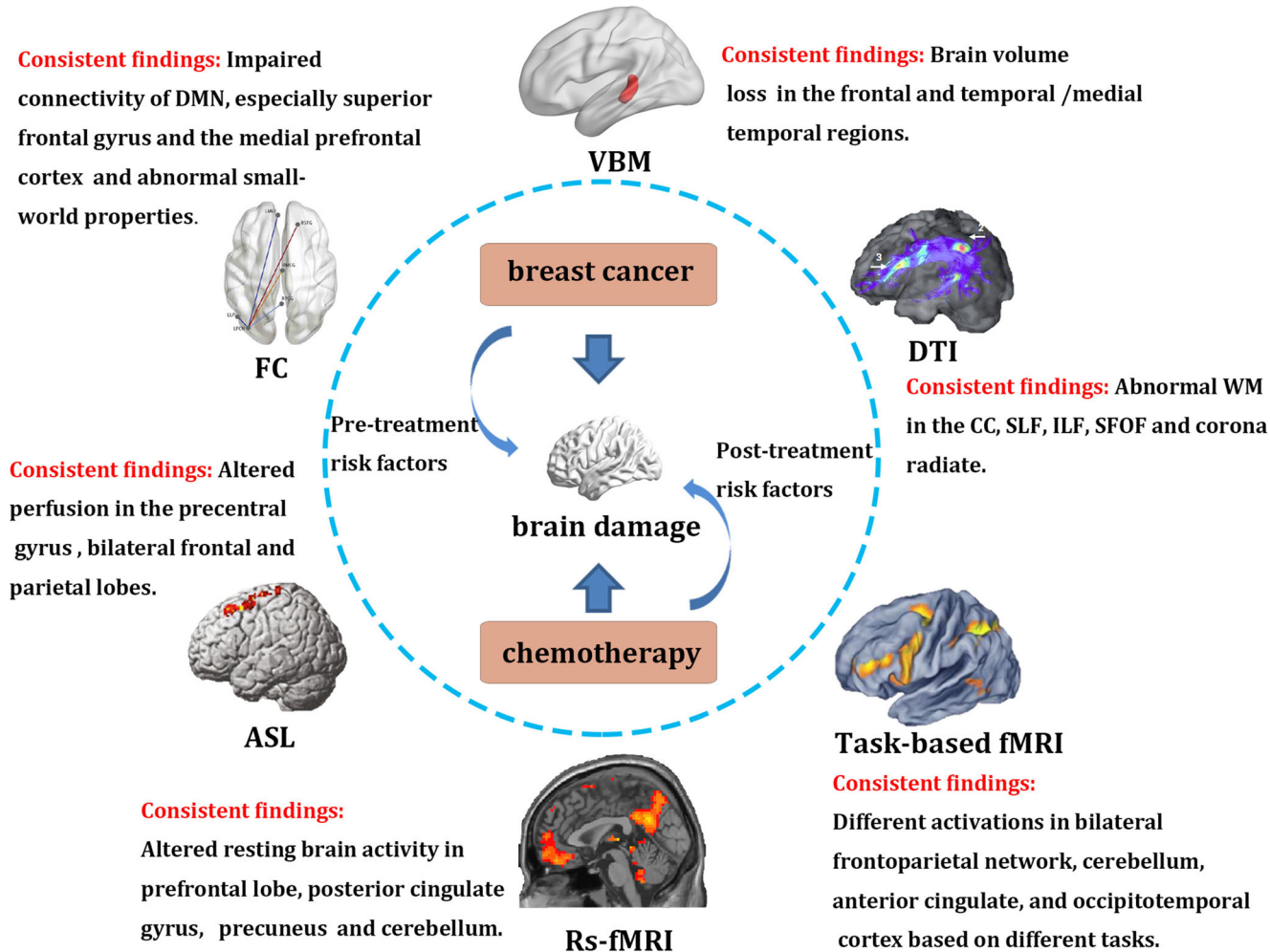
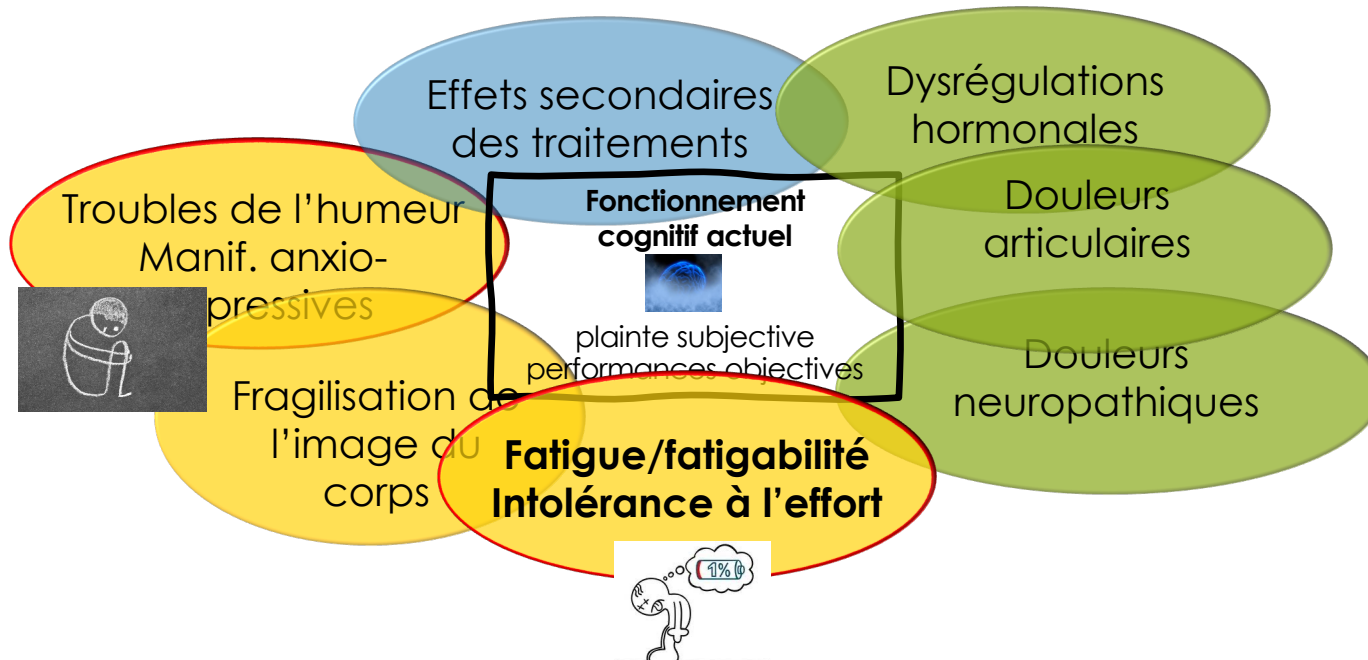
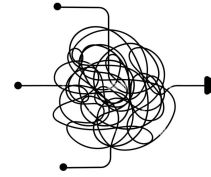


Fig. 5 Summary of structural and functional MRI studies on chemotherapy related brain alterations in patients with breast cancer. VBM: voxel-based morphological, FC: functional connectivity, DTI: diffusion tensor imaging, Rs-fMRI: rest state functional MRI, ASL:

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

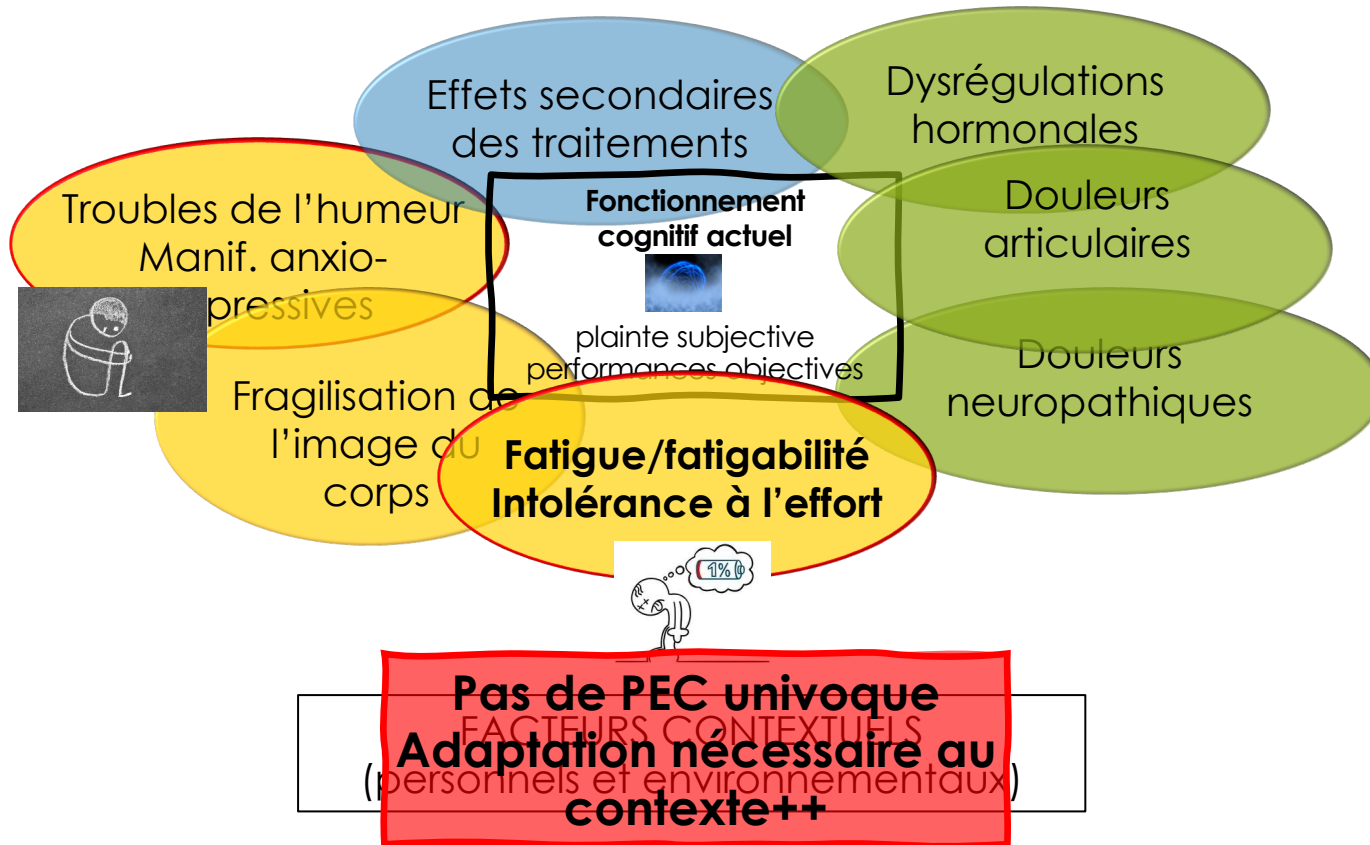
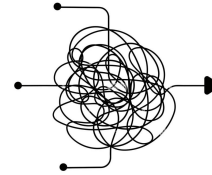
→ altérations fonctionnelles
→ atteintes structurelles

Intrication, complexité
Aspect multifactoriel

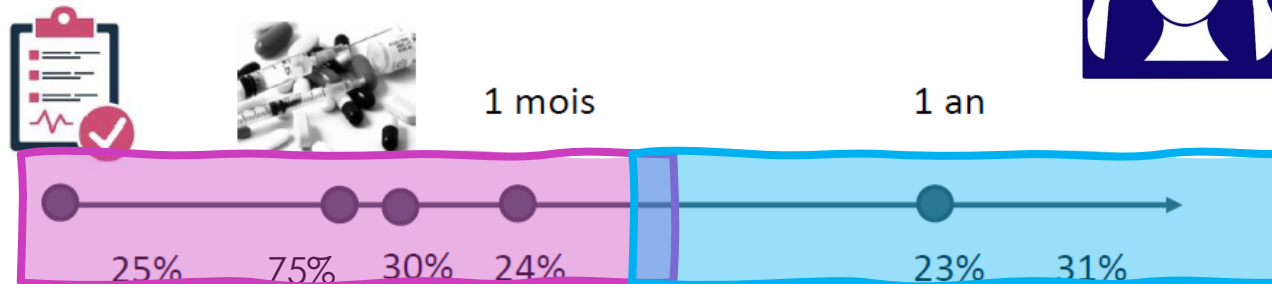


FACTEURS CONTEXTUELS
(personnels et environnementaux)

Intrication, complexité
Aspect multifactoriel



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

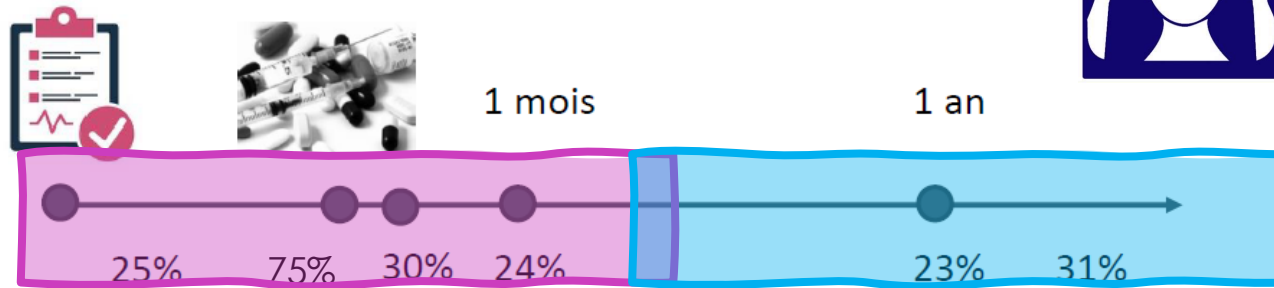
Pas de plaintes cognitives pendant les traitements

- 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

Evaluation

- 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



Commission GREC-Onco

Responsable de la commission : D. Maillet (Paris)

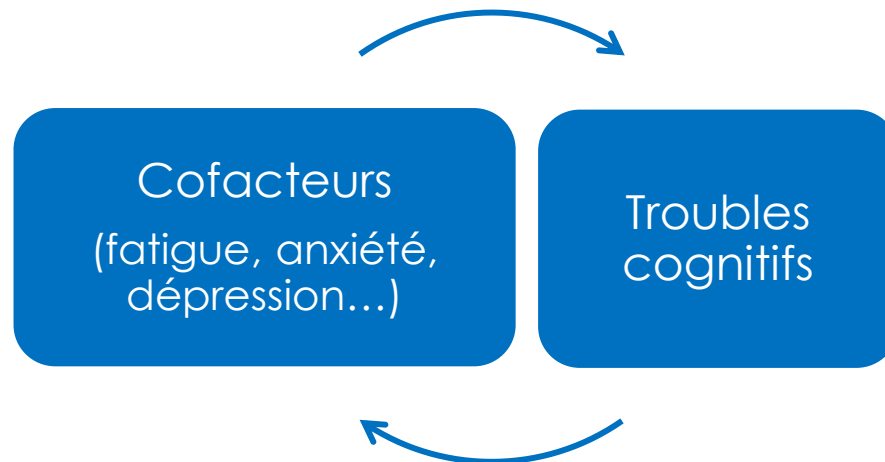
Batterie du Groupe de réflexion sur les évaluations cognitives en oncologie (Grec-Onco) Hervé Taillia et les membres de la commission Grec-Onco (2015)		Batterie de l'ICCTF (Wefel, 2011)
Batterie globale "initiale"	INART	
Avant tout traitement si possible	Mattis	
	MoCA	
1- Mémoire		
Mémoire verbale épisodique	RL RI 16	HVLT-R
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 initiale PUIS tous les 6 ou 12 mois suivant la situation clinique	Stroop (version Grefex)	
	TMT A/B (version Grefex)	TMT
	Fluences littérales et animales (version Grefex)	Cowa
	Fonctions exécutives et attention	
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	

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



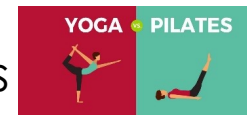
**LES
STRATEGIES
DE
COMPENSATION**



- Proposer un accompagnement psychologique, qui est souvent nécessaire

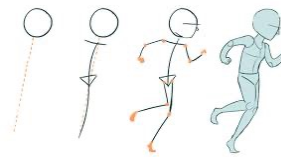


- Proposer d'éventuelles pratiques complémentaires



- 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

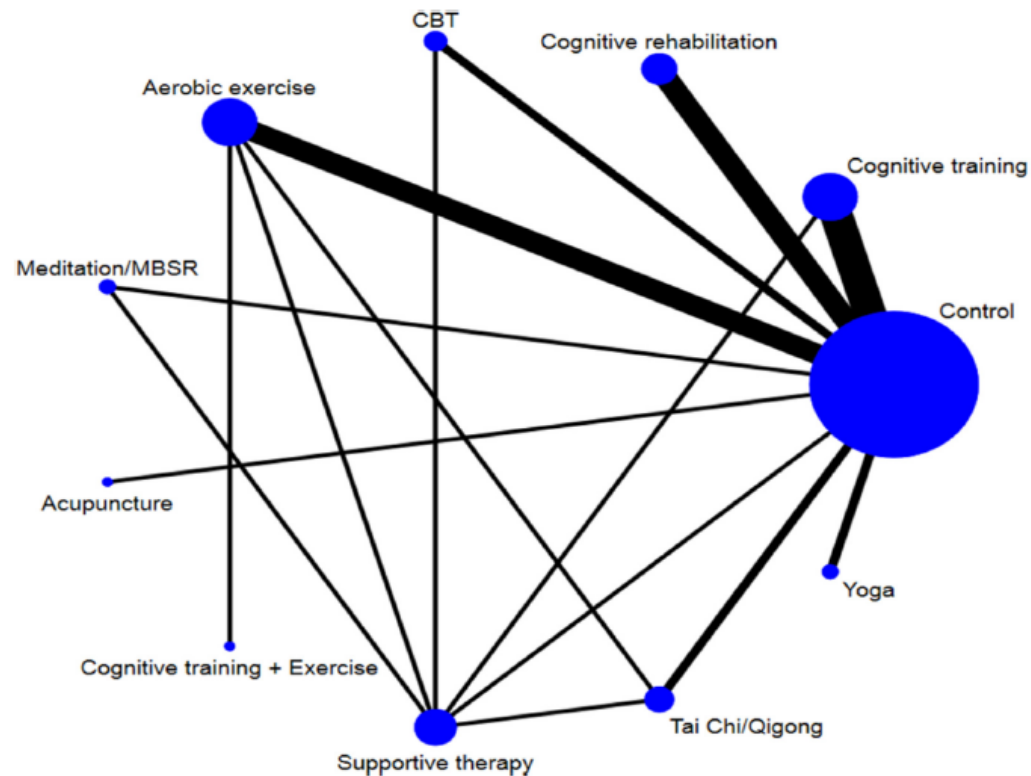
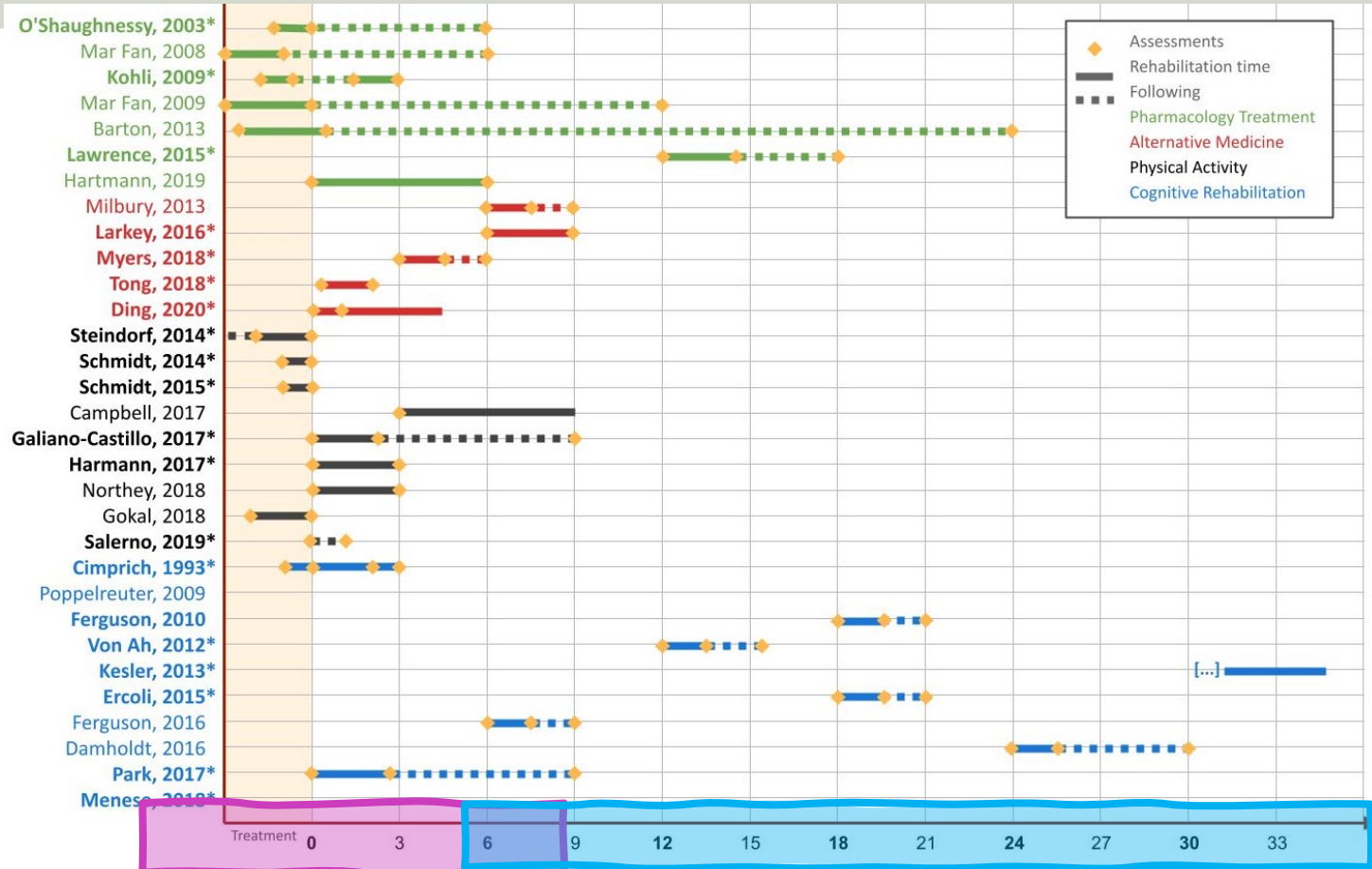


Fig. 2. Network geometry.

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 AMPR

Review

A systematic review of rehabilitation programs for cognitive impairment related to breast cancer: Different programs at different times?

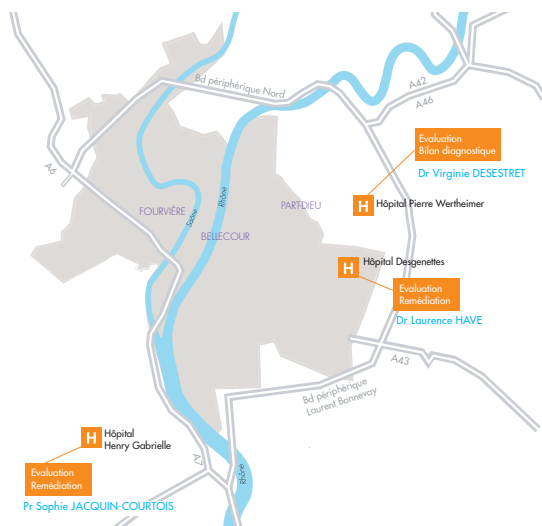
Marianne Merceur^{a,1,*}, Karen T. Reilly^{b,1}, Isabelle Bonan^a, Julie Holé^c, Emilie Hummel^d,
Mélanie Cogné^{a,1}, Sophie Jacquin-Courtois^{b,d,1}

• 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 - P40 - DN - Photo : Fotolia - 03/11

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

Profil précoce

Profil tardif

Sollicitation cognitive + Activité Physique



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

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

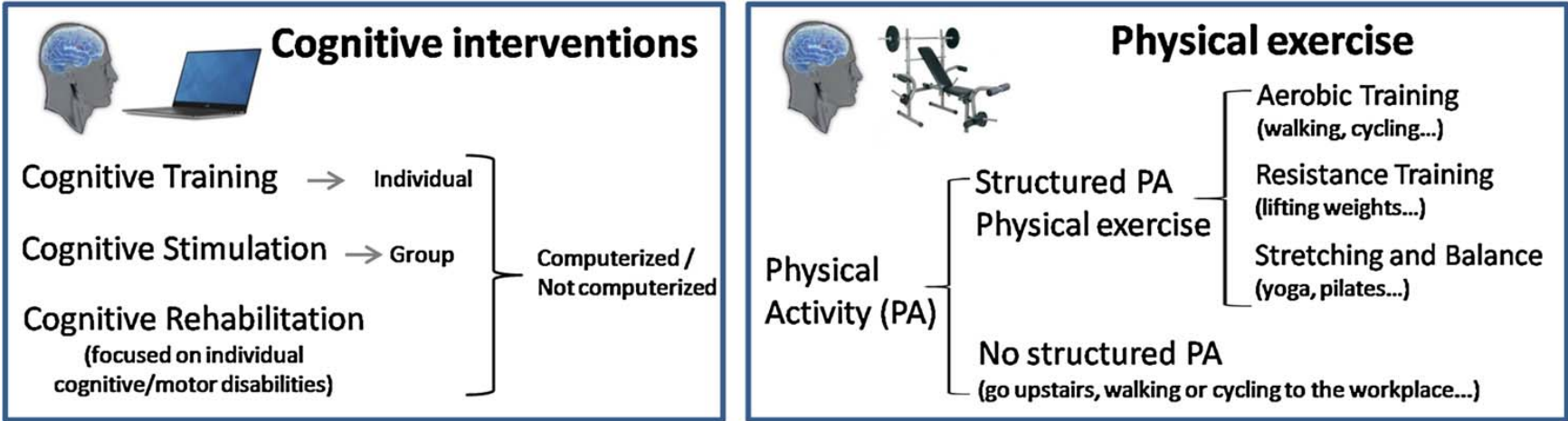
Mobiliser la motivation et la position d'acteur
(engagement dans la rééducation)

pour la reprise des rôles significants

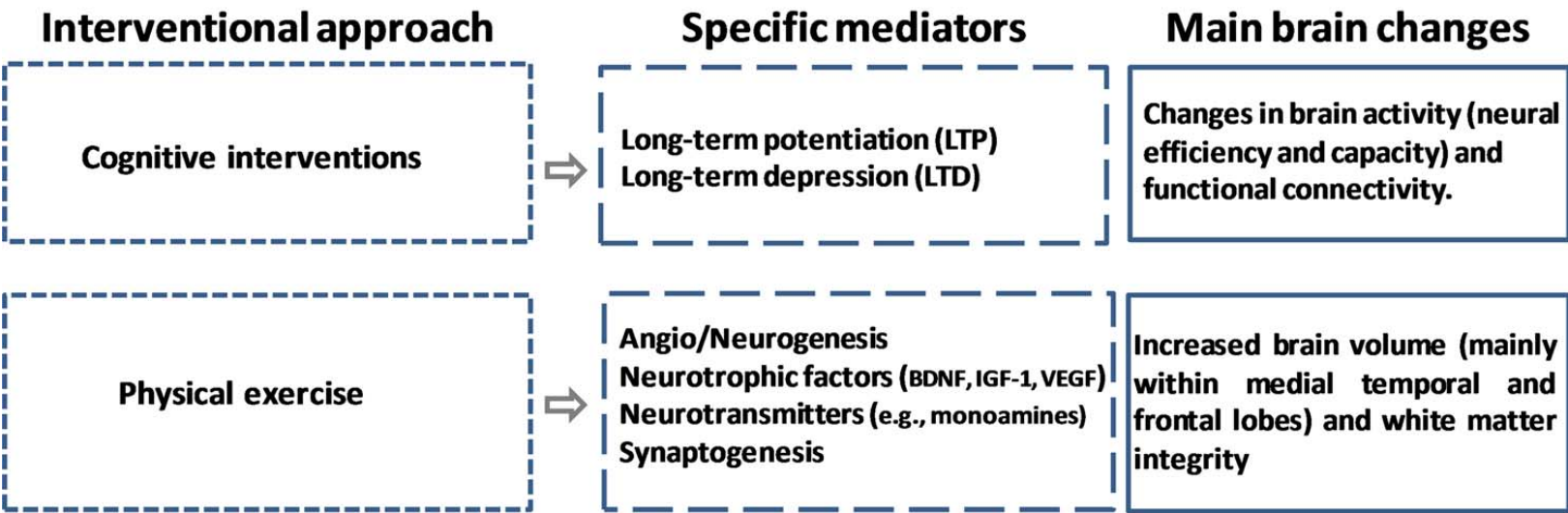
Les activités quotidiennes



Interventional approaches to improve cognitive functioning



Neurophysiological mechanisms underlying cognitive improvement



RESEARCH

Open Access

 CrossMark

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

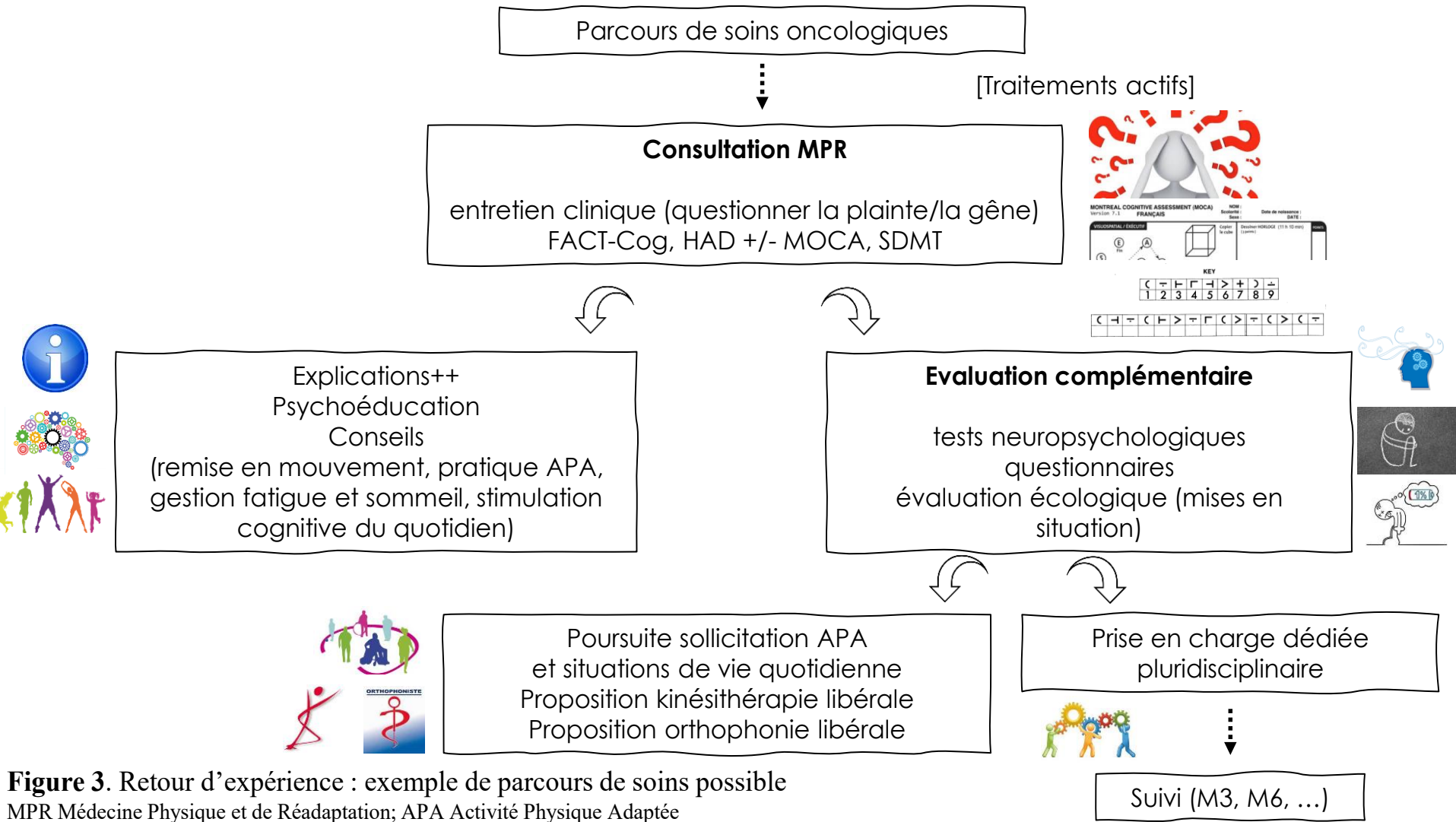
Group	Cancer type	Gender
AER + COG <i>n</i> = 9	Breast cancer (4)	Female
	Ovarian/breast	Female
	Hodgkin's lymphoma	Male
	Non-small cell lung metastasized to the brain	Female
	Supraglottic/laryngeal	Male
AER <i>n</i> = 7	Ovarian	Female
	Breast cancer (3)	Female
	Throat/tongue	Male
	Anaplastic oligodendroglioma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

Table 3 Cognitive assessment battery

Cognitive parameters	Test/instrument
General cognitive functioning	• Wechsler Memory Scale, 4th ed. (WMS-IV) • General Cognitive Screener (BCOG)
Processing speed	• Trail Making A (TMT-A)
Working memory, executive function, and attention	• Wechsler Adult Intelligence Scale, 4th ed. (WAIS-IV) • Letter/Number Sequencing, Coding (LNS, CD) • Trail Making B (TMT-B)
Verbal learning and memory	• Wechsler Memory Scale, 4th ed. (WMS-IV) • Logical Memory I & II (LMI, LMII)
Verbal fluidity	• Controlled Oral Word Association Test (COWAT)
Perceptual reasoning	• 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



Onconeurotoxicité cognitive (hors tumeurs du système nerveux central)

S. Jacquin-Courtois

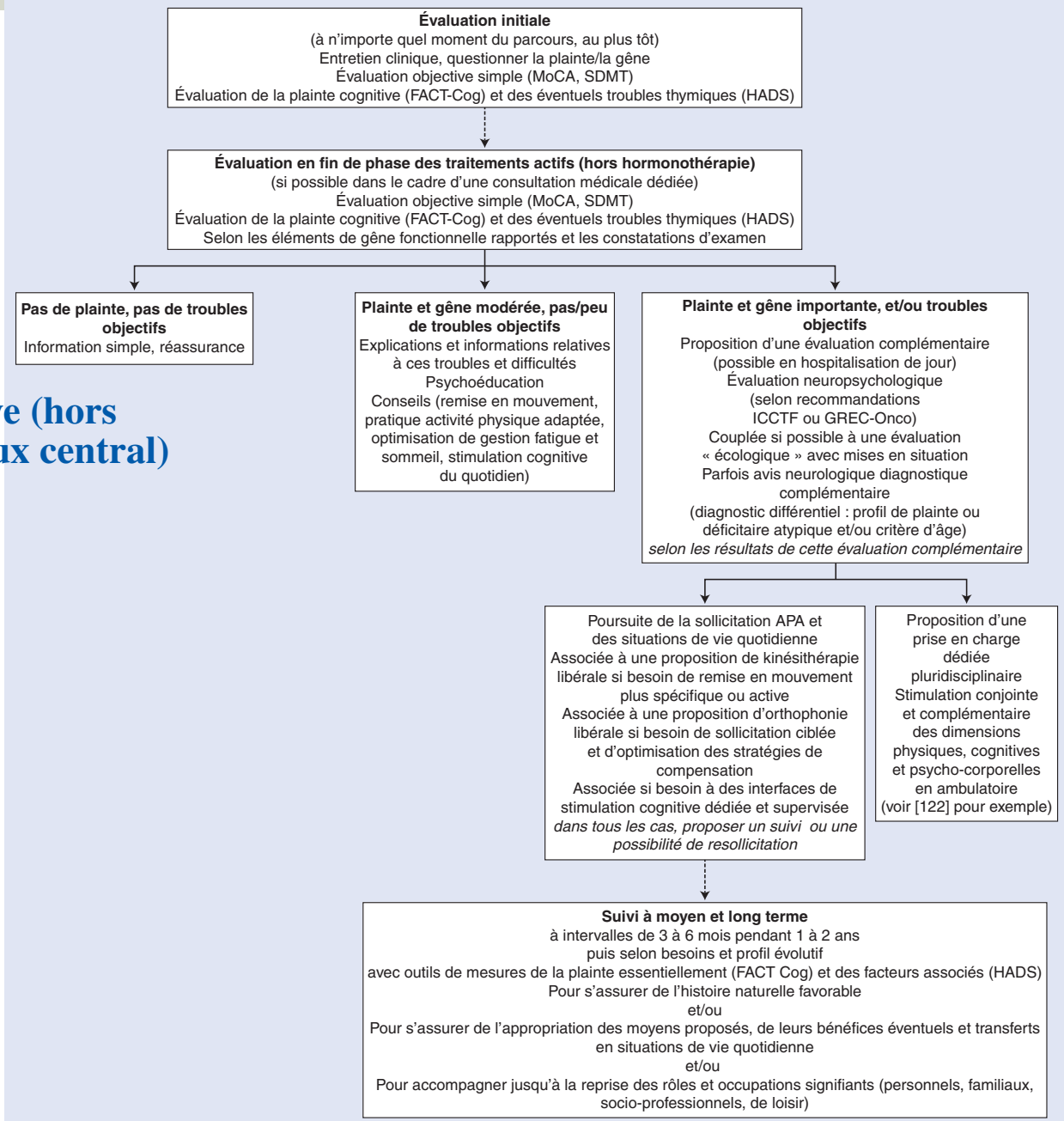
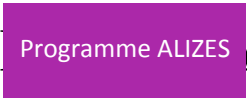


Figure 2. Arbre décisionnel. *Guidelines* pour le management du cancer-related cognitive impairment. GREC-Onco : Groupe de réflexion sur les évaluations cognitives en oncologie ; FACT-Cog : autoquestionnaire permettant d'évaluer la plainte cognitive ; ICCTF : International Cognition and Cancer Task Force ; MoCA : Montreal cognitive assessment ; HADS : hospital anxiety and depression scale ; SDMT : symbol digit modality test.

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



