CHEMOBRAIN

Pas de conflits d'intérêt

S. Belliard

Unité de Neuropsychologie, CMRR Rennes

Inserm U1077, Caen

INTRODUCTION :

- Prévalence des cancers chez les sujets âgés
  - *Janv 2016 : 62% des survivants de K ont plus de 65 ans*
  - *Entre 2010 et 2030, l'incidence des K chez les sujets de plus de 65 ans va augmenter de 67%*
  - *Environ 60% des cancers et 70% des décès liés au K apparaissent après 65ans (Siegel 2015)*

- Cognition et sujets âgés
  - *Fragilité cognitive avec l'âge en particulier sur les fonctions attentionnelles et exécutives (hypofrontalité)*
  - *Fréquence des maladies neurodégénératives et vasculaires (lésions de MA asymptomatiques chez 30% des sujets de 60 ans).*
  - *Période de « compensation » d'autant plus longue que le niveau socioculturel est élevé (notion de réserve cognitive) avec multiples facteurs somatiques et psychiques de décompensation*
  - *La perte de la dépendance cognitive liée aux traitements du cancer est la conséquence la plus redoutée chez les sujets âgés*

Plainte cognitive fréquente liée au cancer et ses traitements

- Environ la moitié des patients de plus de 65 ans se plaignent de leur mémoire et de leur concentration après chimiothérapie (*Hurria 2006*)
  - *Sur le plan des tests, 39% ont un déclin de leur performances après chimio (mais 11% s'améliorent)*

- 40% des K du sein ont des troubles cognitifs avant chimio, 75% pendant et 35 à 60% ressentent un déclin après chimio. (*Wefel 2015*)

- ***Notion de CRCI (ou CICI ou chemobrain ou chemofog***) :
  - *Domaines atteints : attention, mémoire de travail, fonctions exécutives, vitesse de traitement.*
  - *Ce sont les mêmes domaines touchés par l'âge ou les facteurs psychoaffectifs*

ATTENTION

L'**attention** est l'ensemble des processus psychologiques permettant à l'individu de se préparer à effectuer une action à entreprendre, sélectionner des informations particulières et de les traiter de manière approfondie.

Attention soutenue

Attention sélective

Attention divisée

Plainte de nature attentionnelle

- *« J'ai du mal à me concentrer*
- *Lorsque je lis un livre je dois reprendre plusieurs fois le même passage*
- *Je ne sais pas où je mets mes affaires*
- *Je ne sais pas ce que je viens faire dans une pièce*
- *Je me retrouve sur un chemin et je m'aperçois que j'aurais dû tourner avant*
- *J'oublie d'éteindre les lumières… »*

Chemobrain : fréquence difficile à déterminer

- *Etudes très hétérogènes* :
  - Critère d'évaluation :
    - *self report vs tests de screening vs batterie neuropsy*
  - Études transversales vs longitudinales
  - Choix de la population témoin :
    - *sujets sains ou patients non traités par chimio*
  - Evaluée surtout dans les K du sein et chez les sujets jeunes

Le cancer lui-même est source de troubles cognitifs : ***cancerbrain***

- Multiples facteurs confondants : fatigue, dépression, dénutrition, antiémétiques

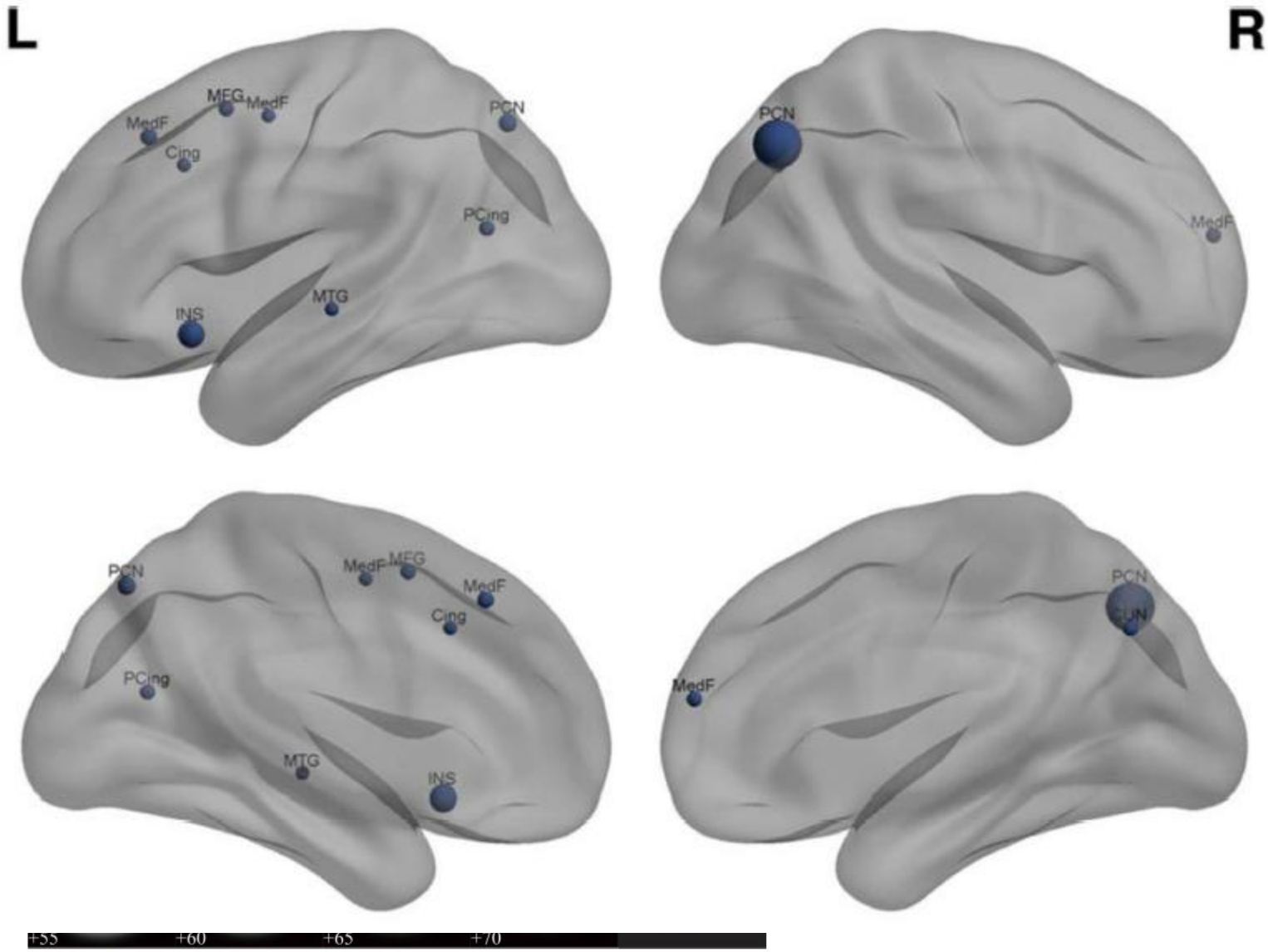
- Chez les femmes jeunes avec K du sein, troubles cognitifs présents dans 20 à 40% des cas (*wefel 2015, ahles 2008*)

- Chez les sujets de plus de 65 ans, Lange 2014 retrouve 41% de patientes avec troubles cognitifs (après exclusion des patientes démentes et dépressives)
  - *Cependant résultats démentis par mendelblatt 2014 (seulement 15% des patients soit proche des témoins)*

- 2 hypothèses sur le lien entre déficit cognitif et K
  - *Lien de causalité (Cancerbrain) : le K et ses traitements altèrent le fonctionnement cérébral et cognitif*
  - *Liens de cooccurrence : le K et la démence partagent des facteurs de risque ou des facteurs physiopath (alcool, mauvaises DNA repair…)*

Le chemobrain existe-t-il vraiment?

- 1eres études transversales vs control étaient positives
- Mais études longitudinales plus mitigées (*Bompaire 2017 ; Ahles 2012*)
  - *Jim 2012 : métaanalyse de 17 études retrouve un effet délétère du traitement*
- Prévalence aux alentours de 30% avec effet généralement transitoire disparaissant à 1 an (*Collins 2009*) mais peut persister plus longtemps
- Assez peu de corrélation entre plainte et tests
  - *Certaines études comparant les patients avant et après (jusqu'à 18 mois) chimio ne retrouvent pas de différence objective significative (Debess 2010) alors que la plainte était 3 fois plus importante chez les patients/ contrôles*
  - *Les déficits sont souvent légers par rapport aux plaintes (facteur psy? Tests peu pertinents? Utilisation de plus de ressources pour obtenir le même résultat ?)*


L
R
MEG
MedF
MedF
Cing
PCN
PCing
MTG
INS
PCN
MedF
PCN
MedF
MEG
MedF
Cing
PCing
MTG
INS
PCN
MedF
+55
+60
+65
+70

- à
-
-

Mécanismes à l'origine?

- *Rupture de la barrière hématoencéphalique*
- *Cytokines neurotoxiques*
- *Stress oxydatif*
- *Perte de la neurogénèse hippocampique*
- *Modifications hormonales*
- *Réduction de la plasticité cérébrale*
- *Altération des facteurs de croissance…*
- *Action sur d'autres facteurs (fatigue, sommeil…)*

Facteurs de risque

- Age : *patients âgés plus susceptibles de CRCI lié à la CT et l'endocrinothérapie (Ahles 2010)*
- Facteurs de risques génétiques : ApoE4, COMT haplotypes
- Niveau de fonctionnement cognitif préalable (réserve cognitive) qui peut d'ailleurs masquer les signes objectifs chez des patients de haut niveau
- Pas d'étude en fonction du statut cognitif (démence ou MCI)
- Association aux traitements hormonaux (tamoxifène et traitements antiandrogène)
- Type de traitement (CMF)

Chemobrain chez le sujet âgé

- Peu d'études chez le sujet âgé
- Prévalence du CRCI chez le sujet âgé est estimé entre 30 et 50% (*Loh 2016*)
- Mêmes domaines atteints que chez les jeunes
- Les études avec tests de screening ne sont pas assez sensibles (MMSE)
- Troubles cognitifs peuvent être précoces au cours des premières séances et plus importants chez les âgés/jeunes qui sont plus atteints sur la mémoire (Eberhardt 2006)

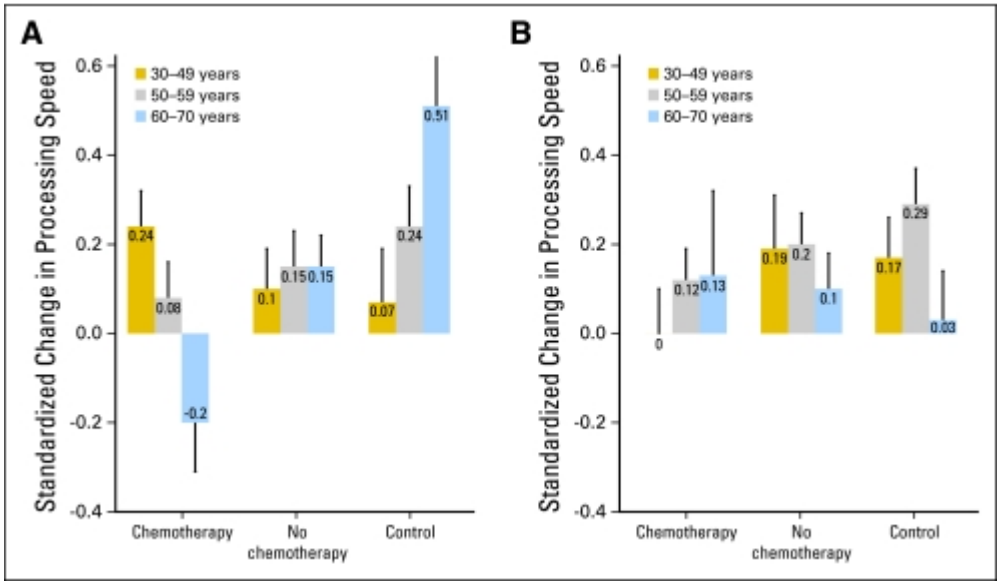
Table 1
Main studies evaluating cognition among elderly cancer patients by battery of neuropsychological tests.

Study	Patients	Age	Cognitive assessment	Cognitive impairments	Results or impaired cognitive domains
[50]	Prostate cancer with ADT ($n = 77$), prostate cancer without ADT ($n = 82$), healthy controls ($n = 82$)	ADT users : 69.3 ± 6.9 Prostate cancer controls: 69.6 ± 6.7 Healthy: 67.9 ± 7.3	Neuropsychological battery of standardized tests	NO	No consistent evidence that 12 months of ADT u an adverse effect on cognitive function
[45]	Cancer patients with CT (hematologic and intestinal), $n = 71$	69 ± 6.6	1-h Neuropsychological battery	YES	Memory
[70]	28 Breast cancer patients with CT	71 ± 5 [65–84]	Neuropsychological battery of standardized tests	YES	Visual memory, spatial function, psychomotor fu and attention
[54]	Breast cancer exposed to hormone therapy ($n = 94$) vs. healthy group ($n = 35$)	Patients: 63.1 ± 7.2 Healthy: 60.9 ± 9.3	Neuropsychological battery of standardized tests	YES	Processing speed, and verbal memory
[51]	Prostate cancer receiving LHRH ($n = 48$) vs. healthy group ($n = 48$)	Patients: 69 (51–87) Healthy: 71 (47–86)	Neuropsychological battery of standardized tests	YES	Overall cognitive impairment
[4]	Patients exposed to CT 20 years before ($n = 196$) vs. healthy group ($n = 1509$)	Patients: 64 ± 6.4 Healthy: 58 ± 5.4	Seven neuropsychological tests	YES	Episodic memory, processing and psychomotor s executive functions
[47]	Cancer patients with CT ($n = 39$) vs. healthy controls ($n = 37$)	Patients: 76.04 Healthy: 75.81	4 Tests assessing speed of processing	YES	Decrease on several measures of processing spee
[46]	Patients with no cancer treatment ($n = 32$), CT group ($n = 16$), ET group ($n = 13$)	Control: 71 (65–86) CT group: 71.5 (65–85) ET group: 72 (67–90)	Brief neuropsychological battery	YES	CT group: memory; ET and CT group: attention
[53]	21 Prostate cancer patients with ADT	Median age: 71 (51–87)	Neuropsychological battery of standardized tests	YES	Executive functions
[49]	Same data than Yamada et al. (2010) with breast cancer group without CT ($n = 30$)	Control breast cancer: 77 ± 5.4	3-h Standardized neuropsychological battery	NO	Control breast cancer: lower scores than 2 other g on verbal learning, visual perceptions, constructi visual attention, short-term retention
[48]	Breast cancer at least 10 years post CT ($n = 30$) vs. healthy subjects ($n = 30$)	Breast cancer: 73 ± 5.1 Healthy: 73 ± 5.5	3-h Standardized neuropsychological battery	YES	Executive functioning, working memory, and div attention

CT: chemotherapy; LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone; ADT: androgen-deprivation therapy; ED: endocrine therapy.

Facteurs de risques du chemobrain chez le sujet âgé : la réserve cognitive

- Age et Faible réserve cognitive (*Ahles et al. 2010*) comparaison pré ttt, à 1-6 et 18 mois de sujets recevant chimio vs patients ne recevant pas de chimio et témoins sains. Patients âgés avec Faible réserve cognitive ont une baisse de leurs performances sur la vitesse de traitement



Effet à long terme et risque de démence

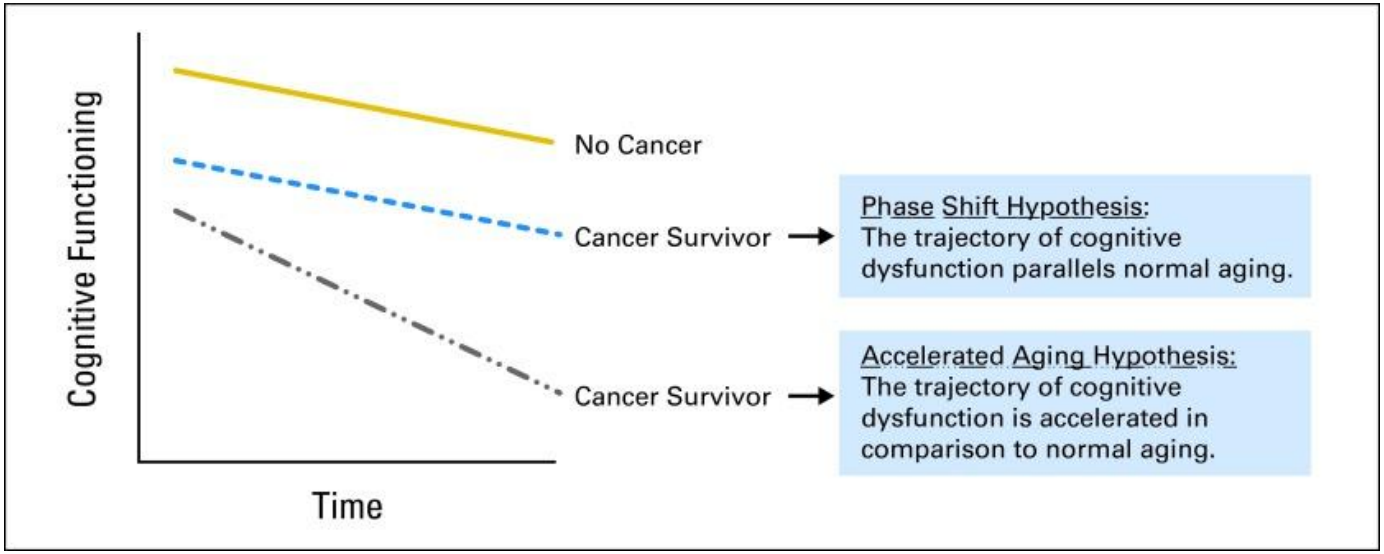
- Les déficits peuvent persister 10 à 20 ans après (*Yamada 2010 , koppelmans 2012*) par rapport aux témoins
  - *Mais atteinte encore plus importante chez patients non traitées par chimio (donc effet direct du K?) Nguyen 2013*

- Heflin 2005 : risque double chez jumeaux ayant eu un K
  - *Mais au contraire K protecteur dans la framingham study (driver 2012)*

- Heck 2008 : après 2 à 11 ans le risque de démence plus important chez les K du sein ayant eu une chimiothérapie
  - *Mais non retrouvé (Baxter 2009)*

- Small 2015 ; effet à court terme mais pas à long terme et lien avec démence ultérieure non prouvée

- Age : il y a des similitudes entre la physiopathologie du vieillissement, de la réponse à la chimio et des maladies neurodégénératives (MA) : modifications mitochondriales, DNA, stress oxydatif, modifications télomériques…
- Le cancer et la chimio accélèreraient le vieillissement normal suivant 2 modèles (phase shift hypothesis ou accelerated aging hypothesis)



Ahles 2012

Traitement hormonal

- Résultats contradictoires avec tamoxifène, anti-aromatases et antiandrogènes (ADT)
  - *Métaanalyse chez K prostate et ADT plutôt en faveur d'une atteinte cognitive (McGinty 2014)*
  - *Etude avec antiaromatase spécifiquement chez sujets de plus de 60 ans : pas d'effet délétère à 6 mois (Hurria 2014)*
  - *Plus d'effet délétère du tamoxifène que des antiaromatase chez femme ménopausée (Schilder 2010)*

- Pas d'études sur les effets à long terme

- Effets cognitifs du sunitinib (TK inhibitor)

Importance de prendre en compte le statut cognitif chez le sujet âgé

- Dans le choix thérapeutique : durée de vie plus limitée chez le patient dément
- Pour la compréhension et le consentement des traitements
- Pour le suivi des traitements et des visites
- Risque de confusion lors de l'hospitalisation
- Pour la toxicité médicamenteuse
- Attention avec risque de mauvaise compliance des traitements oraux

Prise en charge

- Cognitive : *morean 2015*
- Médicamenteuse :
  - Modafinil (*lundorff 2009*) , méthylphénidate
  - Anticholinestérasiques

CONCLUSION

- Si la plainte cognitive est fréquente après chimiothérapie, les études sur une toxicité directe de la chimiothérapie sont contradictoires surtout chez le sujet jeune
  - *Nécessité d'analyser la toxicité cognitive lors des protocoles thérapeutiques*

- Chez le sujet âgé, le chemobrain semble plus solide, en particulier chez les sujets à la faible réserve cognitive, sans doute par un mécanisme de vieillissement accéléré

- Pas d'arguments suffisants sur le lien chimiothérapie risque de démence ultérieure.