



Cancer chez la personne âgée : les troubles cognitifs liés aux traitements

Septembre 2021



UCOG PL est un acteur du réseau
régional de cancérologie :



Un trouble cognitif est une atteinte pouvant affecter une ou plusieurs fonctions cognitives et pouvant entraîner un retentissement sur les actes de la vie quotidienne en raison d'une perte d'autonomie. En raison de la forte prévalence de troubles cognitifs et de leur impact sur la bonne prise en soin des patients âgés, une évaluation pré-thérapeutique est recommandée chez le sujet âgé, comme le souligne le plan cancer 2014-2019.

Par ailleurs, l'impact des traitements contre le cancer sur la cognition est un enjeu important sur l'évolution de la qualité de vie du sujet âgé (1-2). Bien que les troubles cognitifs induits paraissent le plus souvent transitoires et modérés (2) il est essentiel d'apprendre à mieux les repérer afin d'optimiser la prise en charge globale du patient âgé atteint de cancer.

Ainsi, en cas d'apparition de troubles cognitifs lors du traitement du cancer, et considérant les multiples causes possibles de troubles cognitifs, une évaluation globale et approfondie est indispensable car les troubles peuvent être d'origines diverses (1-3) :

- Atteinte cérébrale directe, due à une tumeur primitive ou secondaire ;
- Syndrome paranéoplasique neurologique
- Atteinte cérébrale indirecte, en tant que conséquence des traitements tels que la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie ou encore les thérapies ciblées ;
- Présence d'une comorbidité ayant un impact sur les performances cognitives, comme la présence d'une atteinte anxio-dépressive ou une maladie neuro-évolutive.

I. Impact des traitements anticancéreux sur le fonctionnement cognitif

Actuellement il n'y a pas de lien physiopathologique qui explique clairement le lien entre traitements anticancéreux et majoration du risque de trouble neurocognitif. Cependant, quel que soit les mécanismes impliqués, l'apparition de troubles cognitifs dans un contexte de traitements anticancéreux chez le sujet âgé pourrait être associée au déséquilibre d'une situation médicosociale ou révéler une problématique cognitive chronique jusque-là masquée ou négligée.

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre troubles cognitifs et divers traitements oncologiques, comme les chimiothérapies, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées ou encore la radiothérapie.

Premièrement, des études ont mis en évidence un déclin cognitif significatif chez des patients traités par chimiothérapie (2) :

- pour un cancer du sein (protocole FEC-Taxotère) avec un déclin significatif à 1 an (4) ;
- pour un cancer colorectal (protocole 5FU+ oxaliplatine) avec un déclin plus important que le groupe contrôle chez les patients atteints de cancer mais sans effet significatif de la chimiothérapie (5) ;
- pour une tumeur des tissus lymphoïdes (protocole CHOP/MOPP-ABV) - dégradation cognitive chez 16 % des patients (6) ;
- pour un cancer de l'ovaire
- protocole non connu (7).

Des études ont démontré une augmentation des plaintes cognitives chez des patients traités par anthracycline ou CEF (cyclophosphamide, épirubicine, fluorouracile) pour une néoplasie du sein (8, 9, 10, 11).

En revanche, d'autres études chez le sujet âgé traité pour un cancer colorectal ou du sein, n'ont pas montré de déclin cognitif associé à la chimiothérapie bien qu'un lien ait pu être constaté entre l'âge et le traitement par chimiothérapie sur le fonctionnement mnésique (2).

Certains auteurs ont proposé de regrouper l'ensemble des troubles cognitifs légers post-chimiothérapie sous le terme de chemobrain ou CRCI – Chemotherapy Related Cognitive Impairment. Les CRCI seraient multifactoriels et plusieurs mécanismes biologiques sont suspectés : altération de la barrière hémato-encéphalique, implication de cytokines neurologiques, modifications hormonales, altérations de l'ADN, stress oxydatif, diminution de la plasticité synaptique et neurogénèse de l'hippocampe altérée (12).

Deuxièmement, une association entre hormonothérapie et apparition de troubles cognitifs a été évoquée par certains auteurs (2). Ainsi, les anti-aromatases pourraient être associés à un retentissement sur la mémoire verbale et la vitesse de traitement de l'information (1). Quant aux anti-androgènes, ils favoriseraient la survenue de fatigue et de dépression, affectant directement le fonctionnement cognitif. En effet un taux faible de testostérone serait associé à un fonctionnement cognitif altéré (13). A noter que les anti-androgènes sont aussi associés à une augmentation du risque cardiovasculaire, également un facteur de risque de troubles neurocognitifs.

Troisièmement, concernant les thérapies ciblées, les premiers résultats suggèrent un impact sur la cognition. Ainsi, une étude sur les inhibiteurs des tyrosines kinases, a mis en évidence que plus de 30% des patients ont développé un déclin cognitif. Ce déclin cognitif concernait majoritairement les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail (14).

Une autre étude a démontré que le Sunitinib – anti-angiogénique – utilisé dans le cancer du rein métastatique, aurait un effet négatif sur l'apprentissage, la mémoire et les fonctions exécutives (15).

Enfin, la radiothérapie serait aussi associée à l'apparition de troubles neurocognitifs, notamment car le système nerveux présente une radiosensibilité à l'origine de multiples complications aiguës, semi-retardées, et tardives favorisant l'apparition des troubles cognitifs.

Les complications aiguës peuvent survenir pendant l'irradiation et jusqu'à deux semaines après. Le risque principal est celui d'une encéphalopathie aiguë dont la physiopathologie reste discutée. Elle est généralement attribuée à un œdème cérébral secondaire à une augmentation aiguë de la perméabilité capillaire régionale par un effet direct ou indirect des radiations ionisantes sur les parois des vaisseaux.

Les complications semi-retardées sont habituellement peu sévères, réversibles et surviennent deux semaines à six mois après la radiothérapie. Elles sont caractérisées entre autres par un syndrome de somnolence, des troubles cognitifs transitoires, une rhombencéphalite subaiguë, une aggravation des signes neurologiques préexistants.

Les complications tardives restent mal élucidées et semblent liées au fait que l'irradiation modifie de façon durable le micro environnement, dont les cellules endothéliales et certaines cellules souches neurales, empêchant des mécanismes de réparation devant survenir ultérieurement. Elles sont essentiellement représentées par une radionécrose focale et des troubles cognitifs irréversibles associés à une leucoencéphalopathie, survenant de quelques mois à plusieurs décennies après radiothérapie. L'aspect en imagerie par résonance magnétique est celui d'une atrophie cortico-sous-corticale associée à des lésions de la substance blanche périventriculaire en séquence FLAIR. Le tableau clinique est progressif. Au stade initial les patients présentent un ralentissement intellectuel, des troubles attentionnels et mnésiques. A un stade plus avancé les troubles cognitifs sont plus sévères, caractérisés par un apragmatisme, des troubles diffus de la mémoire, des troubles de l'humeur, du jugement et du raisonnement. Ces troubles sont d'autant plus fréquents

que le patient est âgé au moment du traitement, ce qui incite à retarder de plus en plus l'utilisation de la radiothérapie chez ces patients (3,16).

II. Plaintes cognitives du patient âgé atteint de cancer

Les traitements anticancéreux sont potentiellement pourvoyeurs de plaintes et de troubles cognitifs. Pour autant, est-ce que ces troubles sont perçus et exprimés par les patients âgés atteints de cancer ?

Les études de Wefel et al. (2012) et de Joly et al. (2015) réalisées chez des patientes traitées pour un cancer du sein par chimiothérapie, ont démontré que les plaintes cognitives sont fréquentes chez les patients pendant mais également à l'issue des traitements. Dans ces études, les plaintes recueillies au cours des traitements anticancéreux concernaient surtout la fatigue, des difficultés de concentration et de l'attention. A noter que, objectivement pourtant, seuls 15 à 25% des patients avaient un déclin cognitif mis en évidence lors du bilan neuropsychologique réalisé dans le cadre du bilan de cette plainte (2). Dans cette étude, les troubles objectivés concernaient essentiellement la mémoire du travail et à court terme, l'attention, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information. En somme, il semblerait qu'il existe une faible corrélation entre la plainte cognitive et les performances aux tests neuropsychologiques. La mise en évidence de ces plaintes cognitives est donc parfois difficile. En effet, les troubles cognitifs peuvent apparaître subtilement et, au début, les résultats des tests neuropsychologiques peuvent rester dans les normes. Ainsi des mécanismes compensatoires seraient mis en jeu lors des tests neuropsychologiques structurés, sans distraction, loin de la réalité du fonctionnement de la « vraie vie » (2). Néanmoins, il convient de noter que le déclin pourrait être plus facile à mettre en évidence chez les patients ayant un haut niveau de réserve cognitive. En effet, ces patients seraient plus enclins à se plaindre d'un retentissement cognitif (17). De plus, une étude a suggéré qu'une plainte cognitive subjective, même avec des performances conservées sur le plan neuropsychologique serait associée à un risque d'évolution, nécessitant un bilan neuropsychologique à distance (17). Finalement, l'élément central reste la plainte, et il est déterminant de ne pas la minimiser, et ce, même si les résultats aux tests n'objectivent aucun déficit.

La légitimation des troubles étant essentielle pour la mise en place de stratégies de prise en charge adaptée de ces patients âgés atteints de cancer dont la trajectoire de vieillissement cognitif pourrait être modifiée.

III. Facteurs non spécifiquement oncologiques ayant un impact sur les fonctions cognitives en cancérologie

Une revue récente de Livingston et al en 2020 a résumé des facteurs de risques, dont certains sont modifiables : un faible niveau d'éducation, l'hypertension artérielle, une déficience auditive, le tabagisme, l'obésité, la dépression, la sédentarité, le diabète, l'isolement social, une consommation excessive d'alcool, un traumatisme crânien et la pollution (18).

Parmi ces facteurs, certains sont particulièrement fréquents en cancérologie de la personne âgée. Ainsi, une attention particulière doit être portée au dépistage de la dépression et de la fatigue car ils peuvent altérer la réalisation et l'interprétation des tests cognitifs. En effet, plusieurs études ont démontré une association entre plaintes cognitives et anxiété, dépression, symptômes de stress post-traumatique, affects négatifs et la motivation ainsi que la fatigue et les troubles du sommeil (2).

Par ailleurs, indépendamment des traitements spécifiquement oncologiques, l'American Cancer Society a listé d'autres facteurs qui sont à prendre en compte car ils pourraient également favoriser l'apparition des troubles cognitifs, lors des prises en charge oncologiques : traitements par corticoïdes, anti-nauséeux, antalgiques, présence de comorbidités comme le diabète, l'hypertension artérielle, de fragilité, de dénutrition, prise de toxiques ou d'alcool, et risque d'épisodes aigus majorés, comme les épisodes infectieux.

IV. Prise en charge des troubles cognitifs

Dès lors qu'un impact des traitements spécifiques contre le cancer sur les fonctions cognitives est objectivé par des tests ou ressenti par le patient, se pose la question de leur prise en charge. Une étude récente indique que la prise en compte des troubles cognitifs doit faire partie intégrante des soins proposés dans une approche globale de la maladie en termes de besoins en soins de support des patients atteints de cancer.

La prise en charge de ces troubles cognitifs peut intervenir par l'intermédiaire d'une approche pharmacologique ou non pharmacologique. Toutefois, bien que l'approche pharmacologique pourrait s'avérer efficace, l'administration de traitements médicamenteux spécifique n'a pas démontré son intérêt, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Par exemple, l'étude de Shaw et al. (Shaw et al., 2006) a montré qu'en dépit d'une amélioration des fonctions cognitives des 24 patients souffrants d'une tumeur cérébrale sous donépézil (ARICEPT®), 63 événements toxiques, allant de la fatigue légère à des troubles neurologiques majeures ont été rapportés. Cela souligne l'importance de la mise en place de méthodes moins invasives.

Les thérapies cognitives comportementales et la remédiation cognitive peuvent faire partie d'un programme de prise en charge (19) et montrer une amélioration des plaintes cognitives, de l'anxiété et des symptômes dépressifs. Mais les résultats restent variables sur l'amélioration des tests cognitifs. Il est à noter que les études actuelles comportent peu de patients et rendent les résultats difficilement interprétables (2).

Quelques programmes d'activité physique ont aussi été testés mais la plupart n'ont pas évalué les fonctions cognitives de façon objective. En effet, certaines études ont mis en évidence une amélioration de la vitesse de traitement de l'information chez les patients qui avaient bénéficié d'un programme d'activité physique dans les deux dernières années et une diminution des symptômes cognitifs. Les mêmes résultats ont été observés avec la pratique du yoga (2). L'American Cancer Society recommande également la réalisation d'exercices physiques et de méditation pour améliorer les capacités de concentration et d'éveil (19).

V. Conclusion

A l'heure actuelle, les troubles des fonctions cognitives sont une réalité pour les patients âgés ayant reçu un traitement anticancéreux. Ils affectent principalement la mémoire à court terme, l'attention, la concentration ou encore la vitesse de traitement de l'information.

La majorité des troubles cognitifs observés avec les traitements anticancéreux sont modérés, transitoires, et réversibles avec le temps. Néanmoins, certains patients présentent des troubles qui persistent dans le

temps, et de nouvelles études longitudinales sont nécessaires afin d'identifier les patients à risque de développer des séquelles cognitives.

A ce jour aucune étude n'a mis en évidence une corrélation entre l'intensité de la plainte cognitive et le déficit objectivé. De nombreux autres facteurs peuvent jouer un rôle dans cette sensation de déclin cognitif comme les troubles anxieux ou dépressifs sous-jacents.

Il est donc très important de s'inscrire dans une prise en charge globale du patient, avec une approche pluridisciplinaire, afin d'améliorer sa qualité de vie pendant le traitement, mais également à long terme.

Une évaluation oncogériatrique paraît ainsi très pertinente chez le sujet âgé dont la trajectoire de vieillissement cognitif pourrait être modifiée.

En cas de doute ou de dépistage positif, l'orientation vers un neuropsychologue peut être indiquée pour réalisation d'un bilan approfondi et d'investigations morphologiques plus complètes.

La prise en charge des troubles cognitifs du patient âgé atteint de cancer est en plein essor. Elle repose essentiellement sur la pratique d'une activité physique, de méditation et sur les techniques de thérapie comportementale cognitive et de remédiation cognitive.

Les études sont encore récentes et des essais randomisés demeurent nécessaires à plus grande échelle.

VI. Bibliographie

- (1) Troubles cognitifs chimio-induits ou « Chemobrain »: concepts et état de l'art Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2017;15(1):89-98
- (2) Lange M., Joly F., Vardy J., Ahles T., Dubois M., Tron L., et al. Annals of oncology 30: 1925-1940, 2019 Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection and management strategies in cancer survivors
- (3) H Taillia et al. Cognitive evaluation during brain radiotherapy in adults: a simple assessment is possible. Cancer Radiother. 2013 Oct;17(5-6):413-8
- (4) Collins et al. Persistent Cognitive Changes in Breast cancer patients 1 year following completion of chemotherapy. J Int Neuropsychol Soc 2014; 20(4):370-379
- (5) Vardy JL et al. Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy : a prospective, longitudinal, controlled study. J Clin Oncol 2015; 33(34): 4085-4092
- (6) Wouters H, Baars JW, Schagen SB. Neurocognitive function of lymphoma patients after treatment with chemotherapy. Acta Oncol 2016; 55(9-10): 1121-1125
- (7) Hess et al. Cognitive function during and six months following chemotherapy for front-line treatment of ovarian, primary peritoneal of fallopian tube cancer: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2015; 139(3):541-545
- (8) Ganz PA et al. Cognitive function after the initiation of adjuvant endocrine therapy in early stage breast cancer: an observational cohort study. J Clin Oncol 2014; 32(31): 3559-3567
- (9) Amidi A et al. Long term subjective cognitive functioning following adjuvant systemic treatment: 7-9 years follow-up of a nation wide cohort of women treated for primary breast cancer. Br J Cancer 2015; 113(5): 794-801

- (10) Janelins MC et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol* 2017; 35(5): 506-514
- (11) Ng T et al. Distinct and heterogeneous trajectories of self perceived cognitive impairment among asian breast cancer survivors. *Psychooncology* 2018; 27(4): 1185-1192
- (12) J.N. Vega, J. Dumas, P. Newhouse, Cognitive effects of chemotherapy and cancer related treatments in older adults, *Am J Geriatr Psychiatry* 2017 Dec;25(12): 1415-1426
- (13) Holland J et al. Testostérone levels and cognition in elderly men: a review. *Maturitas* 2011;69(4):322-37
- (14) Joly F . Et al. Prospective évaluation of the impact of antiangiogenic treatment on cognitive functions in metastatic renal cancer. *Eur Urol Focus* May 2016
- (15) Mulder SF et al. Impairment of cognitive functioning during sunitinib or sorafenib treatment in cancer patients: a cross sectional study. *BMC Cancer* 2014; 14:219
- (16) D.Ricard, D.Psimaras, R.Guillevin, K. Hoang-Xuan, Complications neurologiques de la radiothérapie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-161-A-10, 2008.
- (17) Saykin AJ et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that amnestic MCI. *Neurology* 2006;67(5):834-42
- (18) Gill Livingston et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413–46
- (19) American Cancer Society. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/changes-in-mood-or-thinking/chemo-brain.html>