

L'impact des traitements contre le cancer sur la cognition est en enjeu important sur l'évolution et le retentissement à long terme sur la qualité de vie (2,3). Les déficits sont souvent transitoires, habituellement plutôt modérés, mais pouvant persister jusqu'à 1 an dans certaines études (3). L'évaluation préthérapeutique est donc importante avant d'imputer le dysfonctionnement au traitement (2).

Les troubles cognitifs chimio-induits (Cancer-related cognitive impairment CRCI) sont des troubles cognitifs apparaissant au décours d'une chimiothérapie. L'American Cancer Society définit les CRCI par :

- des oublis,
- des difficultés de concentration
- des difficultés d'apprentissage de nouvelles informations,
- un ralentissement psychique,
- des difficultés d'achèvement de tâches (9).

En oncologie gériatrique, des troubles cognitifs peuvent cependant être retrouvés dès le diagnostic, en cours de chimiothérapie ou après traitement (3). Le plan cancer 2014-2019 soulignait la nécessité de prendre en compte les problématiques spécifiques à cette population qui peut cumuler les comorbidités (anxiété, dépression, trouble neurocognitif débutant)(1,2).

I. Plaintes cognitives lors des traitements du cancer

Les plaintes recueillies au cours des traitements anticancéreux concernent surtout la fatigue, des difficultés de concentration et de l'attention. Objectivement pourtant, seuls 15 à 25% des patients ont un déclin révélé lors du bilan neuropsychologique réalisé dans le cadre du bilan de cette plainte.

Les troubles objectifs concerneraient essentiellement la mémoire de travail et à court terme, l'attention, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information (9). Le ICCTF (International Cognition and Cancer Task Force) recommande de considérer comme critères pour définir un déclin cognitif : un déficit $\leq -1,5$ DS dans ≥ 2 tests ou au moins ≤ -2 DS dans un seul test. Il existe en fait une faible corrélation entre la plainte cognitive et les performances aux tests neuropsychologiques.

Des difficultés peuvent apparaître dans la gestion des activités de vie quotidienne alors que les résultats restent dans les normes, mettant en lumière que c'est le fonctionnement « dans la vraie vie » qui est altéré, des mécanismes compensatoires étant mis en jeu lors des tests neuropsychologiques structurés sans distraction qui permettent de maintenir les performances, et rendant difficile la mise en évidence de ces déclin subtils (3).

Le déclin pourrait également être plus facile à mettre en évidence chez les patients avec un haut niveau de réserve cognitive qui seraient plus enclins à se plaindre d'un retentissement cognitif (4).

Les plaintes seraient plutôt des troubles à court terme (dans les 6 mois) mais sans persistance à long terme (> 12 -18 mois) et sans lien retrouvé avec l'installation d'une démence plus tardive (2), mais une étude a toutefois suggéré qu'une plainte cognitive subjective, même avec des performances conservées sur le plan neuropsychologique est associée avec un risque majoré de développer des troubles cognitifs tardifs et maladie d'Alzheimer (4).

Une autre cause de déclin cognitif est à éliminer en cas de déclin cognitif avéré.

Afin de prévoir le suivi et la prise en charge adaptée de ces patients âgés atteints de cancer dont la trajectoire de vieillissement cognitif pourrait être modifiée, l'évaluation des patients devrait être envisagée :

- en cas de symptômes dépressifs (15 à 25% des patients, mais le rôle dans le CRCI est encore inconnu) (5),
- de plainte cognitive subjective,
- de trouble cognitif léger (MCI).

II. Effets des traitements du cancer

Des études ayant mis en évidence un déclin cognitif significatif concernent les patients traités (3):

- pour un cancer du sein (protocole FEC-Taxotère) avec un déclin significatif à 1 an (12)
- pour un cancer colorectal (5FU+ oxaliplatine) avec un déclin pour important que le groupe contrôle chez les patients atteints de cancer mais sans effet significatif de la chimiothérapie (13),
- ainsi que pour les tissus lymphoïdes (CHOP/MOPP-ABV) (dégradation cognitive chez 16% des patients) (14)
- pour un cancer de l'ovaire (protocole non connu) (15)

D'autres études ont mis en évidence une augmentation des plaintes cognitives chez les patients traités par anthracycline ou CEF (cyclophosphamide, épirubicine, fluorouracile) pour une néoplasie du sein (16, 17, 18, 19).

Les CRCI seraient multifactoriels et plusieurs mécanismes biologiques sont suspectés : altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE), implication de cytokines neurologiques, modifications hormonales, altérations de l'ADN, stress oxydatif, diminution de la plasticité synaptique, niveau d'hormone de croissance altéré et neurogénèse de l'hippocampe altérée (6).

Il n'a pas été retrouvé actuellement que les traitements par chimiothérapie peuvent favoriser la survenue d'une maladie d'Alzheimer, même si les anti-androgènes pourraient majorer le risque de survenue d'un syndrome démentiel. Il n'a pas été démontré de déclin associé avec la chimiothérapie chez les patients âgés traités pour un cancer colorectal ou du sein, même si une interaction a pu être retrouvée entre l'âge et le fonctionnement mnésique avec un déclin pendant le traitement ou l'accélération du déclin pour d'autres (3).

L'hormonothérapie et les thérapies ciblées, notamment les antiangiogéniques, pourraient favoriser l'apparition des troubles (3).

Les résultats des études sur les hormonothérapies du sein et de la prostate sont toutefois hétérogènes, avec des résultats le plus souvent négatifs malgré la plainte cognitive qui peut être présente chez les patients sous hormonothérapie (3). Les antiaromatases ont été également évalués avec retentissement délétère sur la mémoire verbale et vitesse de traitement de l'information (2) et les anti-androgènes favorisent la survenue d'une dépression et de fatigue, qui peuvent affecter directement le fonctionnement cognitif du fait d'un taux bas de testostérone, associés à un fonctionnement cognitif moins performant (10). Ces derniers augmentent le risque cardiovasculaire, également facteur de risque de démence.

Les premiers résultats concernant les thérapies ciblées suggèrent un impact sur la cognition notamment avec les anti-angiogéniques (par exemple le Sunitinib dans le cancer du rein métastatique qui, passant la barrière hématoencéphalique, aurait un effet négatif sur l'apprentissage, la mémoire, les fonctions exécutives) (7). Dans une étude sur les effets des thérapies ciblées (inhibiteurs des tyrosines kinases, TK inhibitors) plus de 30% des patients ont développé un déclin cognitif (8).

III. Autres facteurs associés

De nombreux autres risques de troubles cognitifs chimio-induits ont été retrouvés: l'anxiété, la dépression, la fatigue sont fréquents chez les patients atteints de cancer et doivent être pris en compte lors de l'évaluation cognitive. Différentes études ont montré une association entre les plaintes cognitives et l'anxiété, la dépression, les symptômes de stress post-traumatique, les affects négatifs et la motivation ainsi que la fatigue et les troubles du sommeil. Ces facteurs de risque étaient liés au niveau d'éducation, au niveau d'intelligence prémorbide, ou encore de la réserve cognitive. (3)

Selon l'American Cancer Society, d'autres facteurs tels les autres traitements associés (corticoïdes, antinauséeux, antalgiques), les comorbidités décompensées (diabète, Hypertension artérielle), le statut de fragilité, les infections, la dénutrition, la consommation d'alcool ou d'autres toxiques pourraient également favoriser l'apparition du chemobrain (9).

IV. Prise en charge

Quelques programmes d'activité physiques ont été testés mais la plupart n'ont pas évalué les fonctions cognitives de façon objective. Il a été retrouvé une amélioration de la vitesse de traitement de l'information chez les patients qui avaient bénéficié d'un programme d'activité physique dans les 2 dernières années et une diminution des symptômes cognitifs, ce qui a été retrouvé également avec la pratique du yoga (3). L'American Cancer Society recommande également la réalisation d'exercice physique et de méditation pour améliorer les capacités de concentration et d'éveil (9).

Les thérapies cognitive comportementales et la réhabilitation cognitive, qui peuvent faire partie d'un programme de prise en charge (9), peuvent montrer une amélioration des plaintes cognitives mais des résultats variables sur l'amélioration des tests cognitifs. Il a également été retrouvé une amélioration des plaintes cognitives, anxiété et symptômes dépressifs et la fatigue sans différences au niveau des tests neuropsychologiques. Les études comportaient peu de patients (3).

Sur le plan thérapeutique médicamenteux, les preuves sont faibles concernant l'utilisation de molécules pharmacologiques, et l'expérience clinique de l'utilisation des traitements de la maladie d'Alzheimer sont limitées (3). Les indications des traitements inhibiteurs de l'acétylcholinestérase restent identiques à celle de la Maladie d'Alzheimer (6).

Conclusion

Les patients qui ont bénéficié d'un traitement pour leur cancer peuvent présenter une plainte cognitive au décours, à type de troubles de l'attention, de la concentration ou de fatigue. Aucune corrélation n'a cependant été mise en évidence entre l'intensité de la plainte et le déficit objectif.

De nombreux autres facteurs peuvent interférer dans cette sensation de déclin cognitif.

Le dépistage d'un déclin objectif est cependant pertinent dans la population âgée, réalisé lors des évaluations onco-gériatriques et permet la prise en charge de troubles cognitifs passés inaperçus pouvant interférer avec la prise en charge oncologique et modifier la trajectoire d'évolution cognitive. L'orientation vers un neuropsychologue pour bilan complémentaire et des investigations morphologiques plus complètes (IRM) sont indiquées en cas de dépistage positif.

Les méthodes de prise en charge sont limitées mais l'activité physique, la réhabilitation cognitive et les techniques de méditation peuvent être proposées aux patients. La prise en charge cognitive permettrait des résultats bénéfiques sur la mémoire verbale, l'attention, la vitesse de traitement de l'information. Des essais randomisés sont cependant nécessaires à plus grande échelle.

Bibliographie

- (1) Antoine V. Et al. Bull Cancer 2018; 105:720-734
- (2) Troubles cognitifs chimio-induits ou « Chemobrain »: concepts et état de l'art Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2017;15(1):89-98
- (3) 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
- (4) Saykin AJ et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that amnesic MCI. Neurology 2006;67(5):834-42
- (5) Derogatis LR et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. JAMA 1983; 249(6):751-7,
- (6) 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
- (7) 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
- (8) Joly F. Et al. Prospective évaluation of the impact of antiangiogenic treatment on cognitive functions in metastatic renal cancer. Eur Urol Focus May 2016
- (9) American Cancer Society. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/changes-in-mood-or-thinking/chemo-brain.html>
- (10) Holland J et al. Testostérone levels and cognition in elderly men: a review. Maturitas 2011;69(4):322-37)
- (11) Keating NL et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2010; 102(1): 39-46)
- (12) 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
- (13) 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
- (14) Wouters H, Baars JW, Schagen SB. Neurocognitive function of lymphoma patients after treatment with chemotherapy. Acta Oncol 2016; 55(9-10): 1121-1125
- (15) 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
- (16) 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
- (17) 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
- (18) 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
- (19) Ng T et al. Distinct and heterogeneous trajectories of self perceived cognitive impairment among asian breast cancer survivors. Psychooncology 2018; 27(4): 1185-1192