Journée régionale

CANCER ET PERSONNE ÂGÉE

Cerveau et cancer chez le sujet âgé



MARDI 13 OCTOBRE 2026

Espace Beaulieu
NANTES

Impact des traitements sur la cognition

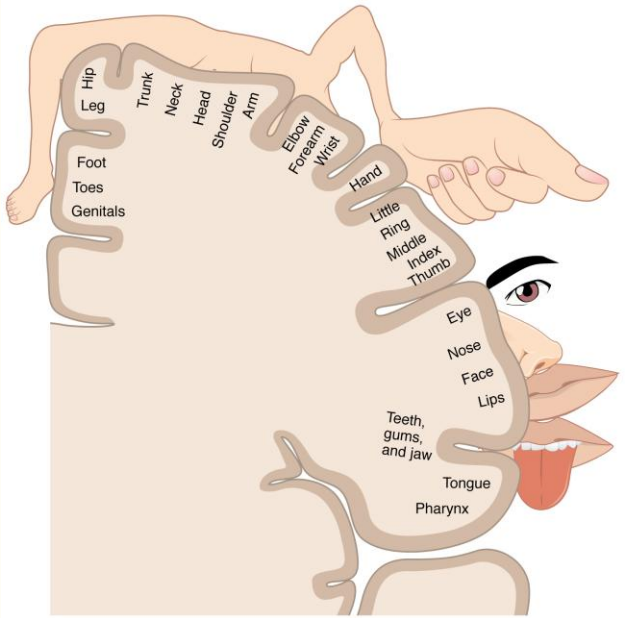
Lila Autier

Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO)

Mardi 13 octobre 2026, Nantes

Chirurgie

- Cérébrale: ➔Troubles liés à la somatotopie
  - ➢ Transitoires : Œdème post-chirurgical
  - ➢ Définitifs: résection zone fonctionnelle/atteinte tumorale



Exemples:

Lobe frontal

- **Fonctions exécutives/ attention/concentration/Comportement/émotions**

Lobe temporal

- **Mémoire/langage/Reconnaissance/émotions/**

Lobe pariétal

- **Visuo-spatial/Calcul/Reconnaissance tactile**

Corps calleux

- **Transfert d'informations/communication/ mémoire/ émotionnels et sociaux**

Chirurgie

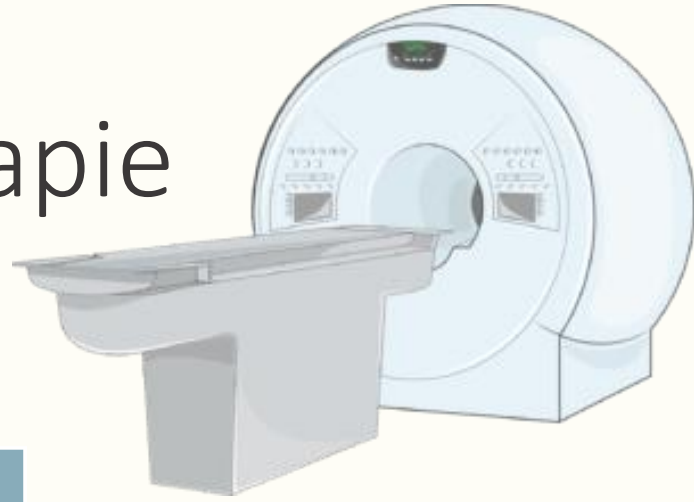
- Autres chirurgies

➔Dysfonctionnement cognitif postopératoire (DCPO)

- Attention/vigilance/apprentissage/ émotions /fonctions exécutives/ -verbales /-visuo-spatiales et visuo-motrices
- >7 jours
- Pas de lésion du SN
- 36,6 % chez les jeunes adultes à 42,4 % chez les personnes âgées
- Persistance plus longue chez personnes âgées
- Interventions invasives lourdes

Vincent Minville, Stein Silva, Olivier Fourcade,Troubles cognitifs postopératoires tardifs,
Le Praticien en Anesthésie Réanimation,2010
J.T. Moller, P. Cluitmans, L.S. Rasmussen, *et al.*
Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction
Lancet, 351 (1998), pp. 857-861

Radiothérapie



J/sem

En lien avec:
- œdème cérébral

Symptômes:
- céphalées
- nausées / vomissements
- fatigue intense
- majoration de déficits neurologiques préexistants
- parfois crises épileptiques

Le + souvent réversibles et répondent aux corticoïdes +++

1-6M

En lien avec:
- myéline

Symptômes
- somnolence excessive
- ralentissement cognitif
- troubles attentionnels
- troubles de mémoire
- parfois déficits neurologiques transitoires

- Le + souvent réversibles

>6M

En lien avec :
- Leucopathie

Symptômes
- ralentissement cognitif
- troubles attentionnels
- troubles exécutifs
- troubles de mémoire
- difficultés de planification

Dans les formes sévères :
- syndrome démentiel sous-cortical
- apathie
- troubles de la marche

- Irréversibles

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.

Traitement médicamenteux



- Spécifiques du cancer (immunothérapie/Thérapies ciblées/chimiothérapies)
  - Critère d'encéphalite + cancer traité

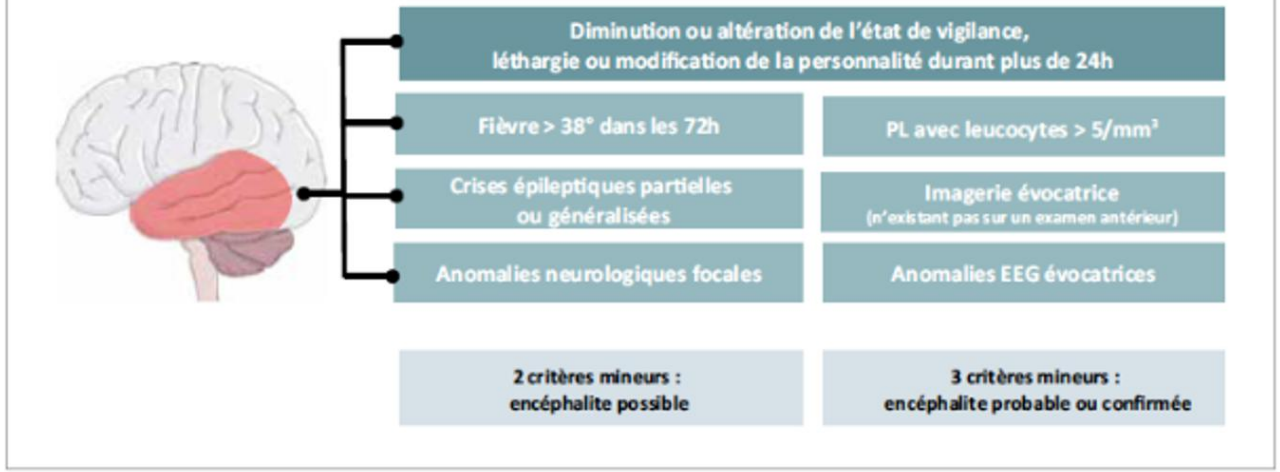
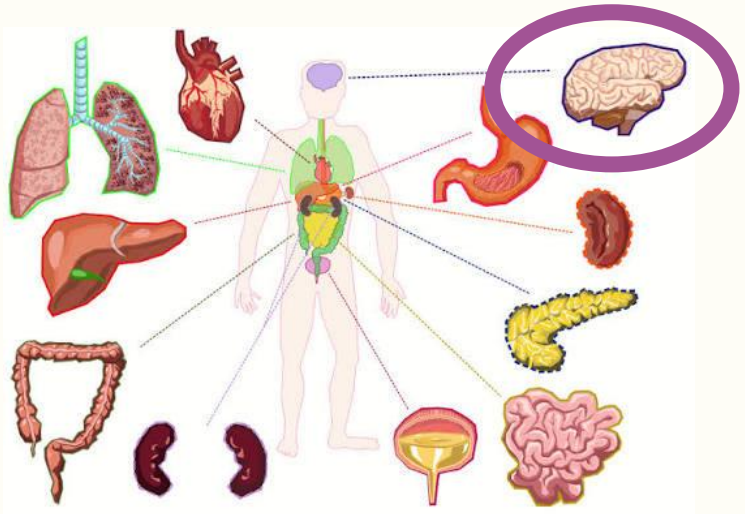


Figure 5 - Critères diagnostiques d'encéphalite avec critère majeur (vert foncé) et critères mineurs (verts clairs) adapté du consensus du consortium international de l'encéphalite [1].

- Exemples
- Immunothérapie :
- Aigu ou subaigu
- 0,1 – 1% des patients
- <1 sem jusqu'à 2 ans, en général autour de 6 à 9 semaines
- Encéphalites/ méningoencéphalites



B. Joubert Complications neurologiques des immunothérapies anti-cancéreuses : une pathologie émergente Pratique Neurologique FMC 2020;11:60–68

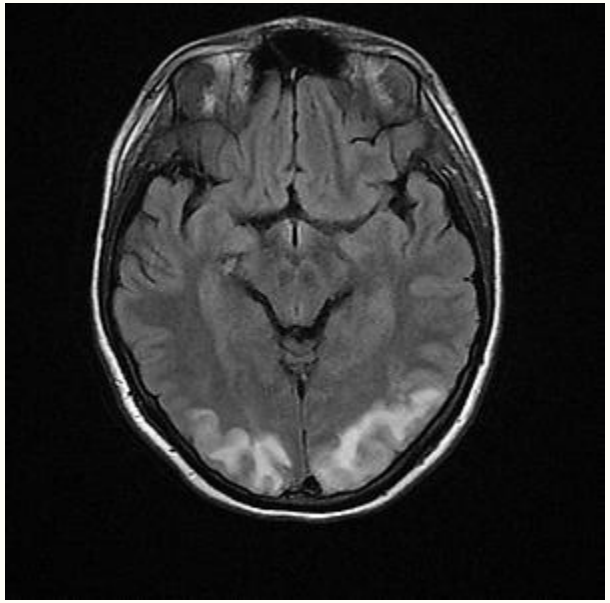
- Exemples
- Thérapies ciblées:
- Avastin :

Aigu:

- PRESS syndrome

Plus chronique:

- Altération de l'hippocampe
- modifications de la substance blanche frontale et temporale
- Déclin cognitif



Posterior reversible encephalopathy syndrome – Case report
Marcin Kulczyński et al. J Pre Clin Clin Res. 2020;14(4):123-125

Kassubek R, Lulé D, Ludolph AC, Kassubek J, Müller HP. Bevacizumab is associated with cerebral microstructural alterations: a DTI study in high-grade glioma. Front Neurol. 2023

A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma
Authors: Mark R. Gilbert et al. Published February 20, 2014 N Engl J Med 2014



- Exemples
- Thérapies ciblées:
- Inhibiteurs des tyrosines kinases
  - >de 30% des patients
  - fonctions exécutives, vitesse de traitement de l'information, mémoire de travail

Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, Winocur G, De Ruiter MB, Castel H. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. Ann Oncol. 2019

Mulder SF et al. Impairement of cognitive functioning during sunitinib or sorafenib treatment in cancer patients: a cross sectional study. BMC Cancer 2014; 14:219
Document de l' unité de coordination gériatrique des Pays de la Loire



- Exemples
- Chimiothérapies spécifiques

Tableau 1 Associations les plus fréquentes entre un tableau clinique et un produit donné

Tableau clinique	Produit incriminé	Incidence (%)
Encéphalopathie aiguë	MTX	10
	Ifosfamide	10–30
	5-FU	5
	IL-2	4–7
	IFN	7
	L-asparaginase, carmustine, capécitabine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, docétaxel, étoposide, fludarabine, gemcitabine, nélarabine, paclitaxel, procarbazine, taxane, thiotépa (hautes doses), vinca-alcaloïdes	
Syndrome cérébelleux	Aracytine	3
	Capécitabine, carmustine, ifosfamide, vincristine	
Épilepsie	Busulfan	10
	Cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, nélarabine, taxanes, témozolomide, vincristine	
Accident vasculaire	L-asparaginase	5
	L-asparaginase + MTX	10
	Carboplatine, carmustine, cisplatine, cyclophosphamide, 5-FU, gemcitabine, méthotrexate, paclitaxel	
Microangiopathie thrombotique	Cisplatine, mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF	
PRES	L-asparaginase, bévacizumab, bortézomib, carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, 5-FU, gemcitabine, interféron alpha, ipilimumab, méthotrexate, oxaliplatine, rituximab, sirolimus, sorafénib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, trastuzumab, vincristine, vinorelbine	
LEMP	Cyclophosphamide, alemtuzumab, rituximab, sirolimus, tacrolimus, brentuximab védotine	

Complications neurologiques centrales des traitements anticancéreux, ce que le réanimateur doit savoir Central Nervous System Complications of Anticancer Treatments F. Bompaire · O. Aupee · D. Ricard · D. Psimaras Méd. Intensive Réa (2017)

Cas particuliers

❑ Encéphalopathie aux CAR T cells

❖ Définition :

"Immune effector cell-associated neurological syndrome (ICANS)"

❖ 2ème complication spécifique la plus fréquente après CAR-T (20 à 60 %)

❑ Chemobrain

❖ Définition:

Trouble des fonctions cognitives lié au traitement du cancer (Chimiothérapie +++) sans atteinte cérébrale

❖ Jusqu'à 80% des patients

ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells
Biology of Blood and Marrow Transplantation Volume 25, Issue 4, April 2019, Pages 625-638

1-Alberti P, Salvalaggio A, Argyriou AA, Bruna J, Visentin A, Cavaletti G, Briani C. Neurological Complications of Conventional and Novel Anticancer Treatments. Cancers (Basel). 2022 Dec 10;14(24):6088. doi: 10.3390/cancers14246088. PMID: 36551575; PMCID: PMC9776739.

2-Bompaire F, Durand T, Léger-Hardy I, Psimaras D, Ricard D. Troubles cognitifs chimio-induits ou « chemobrain » : concept et état de l'art. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2017 ; 15(1) :89-98 doi:10.1684/pnv.2017.0659

3- Godaert L, Dramé M. The chemobrain in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2025 Oct 14;15(1):35765.



❑ Encéphalopathie aux CAR T cells

• Physiopathologie:

- ➢ Mal connue
- ➢ Activation de cytokines (IL 1, 6 et 5?)
- ➢ Rupture de barière et activation endothéliale
- ➢ Expression des récepteurs NMDA

B.D. Santomasso, J.H. Park, D. Salloum, *et al.*
Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia
Cancer Discov, 8 (2018), pp. 958-971

M. Norelli, B. Camisa, G. Barbiera, *et al.*
Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells
Nat Med, 24 (2018), pp. 739-748

S.S. Neelapu, F.L. Locke, N.L. Bartlett, *et al.*
Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma
N Engl J Med, 377 (2017), pp. 2531-2544

J. Gust, K.A. Hay, L.A. Hanafi, *et al.*
Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells
Cancer Discov, 7 (2017), pp. 1404-1419

Evolution classique des symptômes :

Tremblement dysgraphie — Aphasie de dénomination — Altération de l'attention — Apraxie — Somnolence coma

❑ Encéphalopathie aux CAR T cells

• Atteintes rapportées:

- ➢ Encéphalopathie (57%), céphalées (42%), tremblements (38%), aphasie (35%) et trouble moteur focal (11%)
- ➢ Délai médian d'environ cinq jours et le plus souvent précédé d'un CRS
- ➢ Evaluation basée sur un score d'experts: CARTOX-10 ➔ ICE (Immune effector Cell-associated Encephalopathy)

Score ICE		
Paramètres	**Description**	**points**
S'orienter	donner l'année, le mois, la ville, l'hôpital	4
Nommer	nommer 3 objets	3
Suivre un ordre	suivre des ordres simples ("montrez 2 doigts" ou "fermez les yeux")	1
Ecrire	Ecrire une phrase standard ("J'aime les pommes.")	1
Attention	Compter de 10 en 10 à partir de 100 (100, 90, 80...)	1
TOTAL		**/10**

Paramètres	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**
score ICE	[7-9]	[3-6]	[0-2]	0
Niveau de conscience	somnolence légère, réveil spontané	Altération de la conscience affectant les activités quotidiennes, réveil à l'appel	Niveau de conscience très altéré, réveil seulement au stimulus tactile	non réveillable ou réveil après des stimluli tactiles vigoureux ou répétés, stupeur ou coma
épilepsie	NON	NON	épilepsie partielle ou généralisée de résolution rapide ou signes EEG résolutifs après antiépileptique	épilepsie prolongée (> 5min), mettant en jeu le pronostic vital, ou épilepsies/signes EEG répétés sans retour à la normal entre chaque crise, état de mal
motricité	NON	NON	NON	Hémiparésie, paraparésie
œdème cérébral	NON	NON	œdème focal en neuroimagerie	œdème cérébral diffus, décérébration ou décortication, paralysie du VI, œdème papillaire, et/ou triade de Cushing

*Le grade de l'ICANS dépend de l'événement le plus sévère.
**Un patient avec un score ICE à 0 peut être classé en grade 3 en cas réveil avec aphasie globale, mais en grade 4 si non réveillable
***Les altérations de la conscience ne doivent pas être attribuables à une autre cause (iatrogénie par exemple).
****Les tremblements, les myoclonies, les hémorragies intracrâniennes n'entrent pas dans la détermination du grade de l'ICANS, bien que ces symptômes peuvent être des effets indésirables des CAR-T. Ils doivent être gradés selon la CTCAE v5.0.

Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy 2019 May.



Encéphalopathie aux CAR T cells

- Propositions:

ICANS

GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Allo Réa Allo Neuro Tête surélevée à 30° Stop alimentation orale Relais traitements PO→IV	Allo Réa Allo Neuro Tête surélevée à 30° Stop alimentation orale Relais traitements PO→IV **Transfert en Réa** IRM +/- EEG +/- PL +/- FO A débuter **avant** transfert **DEXAMETHASONE** 10 mg/6H 1-3j Si CRS associé: **TOCILIZUMAB**	Allo Réa Allo Neuro Tête surélevée à 30° Stop alimentation orale Relais traitements PO→IV **Transfert en Réa** IRM +/- EEG +/- PL +/- FO A débuter **avant** transfert **DEXAMETHASONE** 20 mg/6H 1-3j Si CRS associé : **TOCILIZUMAB** Si épilepsie (clin ou EEG) **CLONAZEPAM + LEVETIRACETAM**	Allo Réa Allo Neuro Tête surélevée à 30° Stop alimentation orale Relais traitements PO→IV **Transfert en Réa** IRM +/- EEG +/- PL +/- FO A débuter **avant** transfert **METHYLPREDNISOLONE** Si associé à CRS : **TOCILIZUMAB** Si épilepsie (clin ou EEG) **CLONAZEPAM + LEVETIRACETAM** Si œdème papillaire **ACETAZOLAMIDE** Si œdème cérébral **ACETAZOLAMIDE** + discuter hydratation hyperosmolaire ↓ Si absence d'amélioration **ANAKINRA (à privilégier)** OU **SILTUXIMAB** OU **CYCLOPHOSPHAMIDE**

DEXAMETHASONE *: 10-20 mg/6H selon grade*
METHYLPREDNISOLONE *: 1000 mg/j 3 jours, puis 250 mg x2/j 2 jours, puis 125 mg x2/j 2 jours, puis 60 mg x2/j 2 jours*
ANAKINRA : *100 mg x 2 à 4/j voie SC* ***SILTUXIMAB :*** *11 mg/kg 1 fois* ***CYCLOPHOSPHAMIDE :*** *1500 mg/m² 1 fois*

CLONAZEPAM : *1 mg 1 fois - si épilepsie persistante : refaire 1 mg 5 min plus tard - si épilepsie persistante : traiter comme état de mal selon avis neuro*
LEVETIRACETAM : *500 mg x 2/j à poursuivre quotidiennement*
ACETAZOLAMIDE : *1000 mg puis 250-1000 mg/12H (5 mg/kg/12H)*

TOCILIZUMAB *: 8 mg/kg - max 800 mg - 4 doses max au total)*

❑ Chemobrain

• Physiopathologie:

Chimiothérapie

➢ Anomalie ADN

=Lésion brins d'ADN
= raccourcissement des télomères
= Altération des systèmes de réparations

➢ Altération de l'ADN mitochondrial

= Moins d'ATP donc moins d'énergie, pb de calcium
= Augmente le stress oxydatif
= endommage les lipides et les protéines =augmente la perméabilité de la barrière et active des voies pro-apoptotiques (via le cytochrome)

➢ Cytokines pro-inflammatoires (IL-1, l'IL-6 et TNF , NAD …)

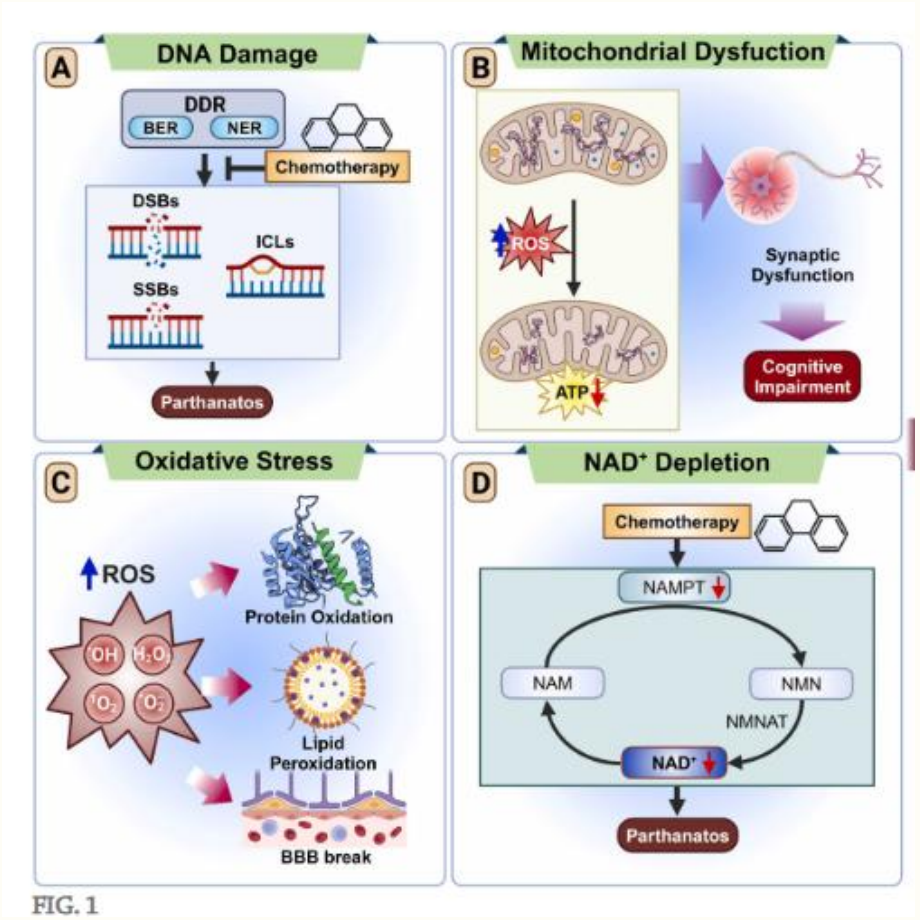
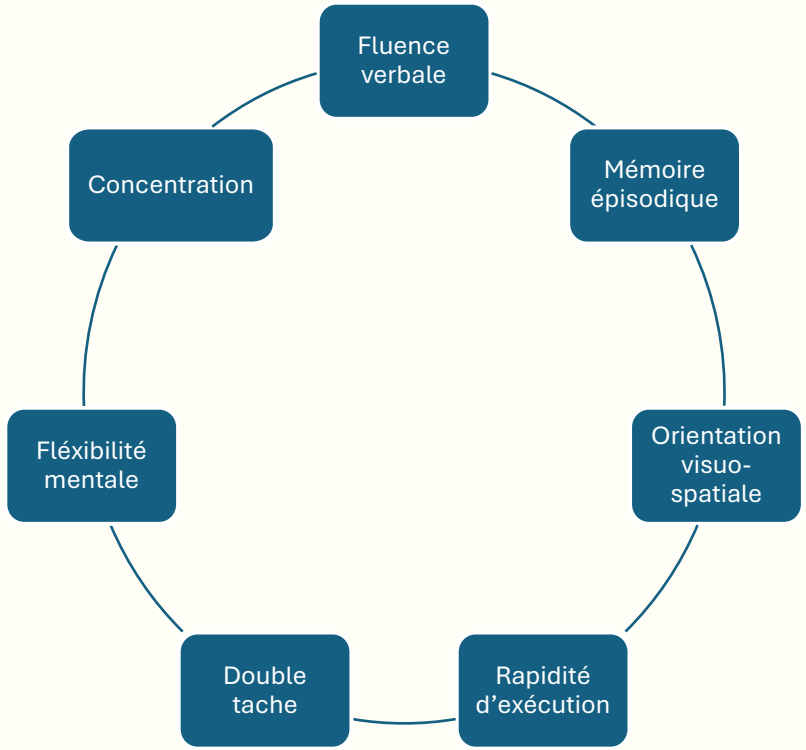
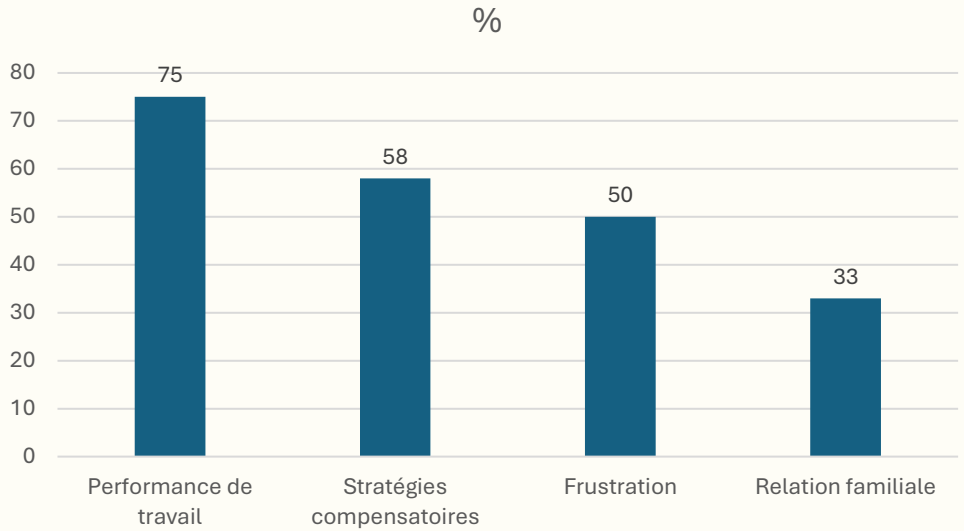


FIG. 1

Chemobrain

- Atteintes rapportées:





Altérations et compensations ressenties en lien avec le Chemobrain

Selamat MH et al Chemobrain experienced by breast cancer survivors: a meta-ethnography study investigating research and care implications. PLoS One. 2014
Wagner LI et al Measuring patient self-reported cognitive function: development of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function instrument. J Support Oncol

Chemobrain

- Propositions:
  - Médicaments: Modafinil / Méthylphenidate (très peu en pratique)
  - Rééducation/réhabilitation



Bompaire F et al. Troubles cognitifs chimio-induits ou « chemobrain » : concept et état de l'art. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2017



- <u>Les traitements de supports</u>
- Morphine : Confusion, hallucinations,hypersomnolence
- Antiépileptiques : Troubles thymiques, somnolence, ralentissement, agressivité
- + Psychotropes/ Antiémétiques etc

Godwin B, Frank C, Molnar F, Dyks D, Akter R. Dépistage et prise en charge de la neurotoxicité induite par les opioïdes chez les aînés. Can Fam Physician. 2022



Conclusion

- Fréquents
- Population âgée plus vulnérable
- Etiologies variables
  - Traitements du cancer
  - Comorbidités
  - Phénomènes auto-immuns associés
  - Localisation cérébrale tumorale
  - Atteinte neurodégénérative sous jacente

- Pronostic dépend de la cause
- Se méfier ++ des troubles aigus ou subaigus et des tableaux marqués
- Prise en charge dépend de la « quantité de vie » et de la « qualité de vie »
- Rééducation +++