



Plateforme
Cancer et Cognition
Cancéropôle Nord Ouest

Labellisée par la
Ligue contre le
Cancer



www.canceretcognition.fr



Impact des traitements médicamenteux sur la cognition en oncogériatrie

Pr Florence Joly, Oncologue médicale, Caen



Réunion **DIALOG**, 04 Mars 2020



Liens d'intérêt

Tesaro, GSK, Roche, Astra-Zeneca, Janssen, Astellas,
BMS, MSD, Ipsen, Novartis, Pfizer, Clovis, Bayer

Traitements médicaux

Chimio



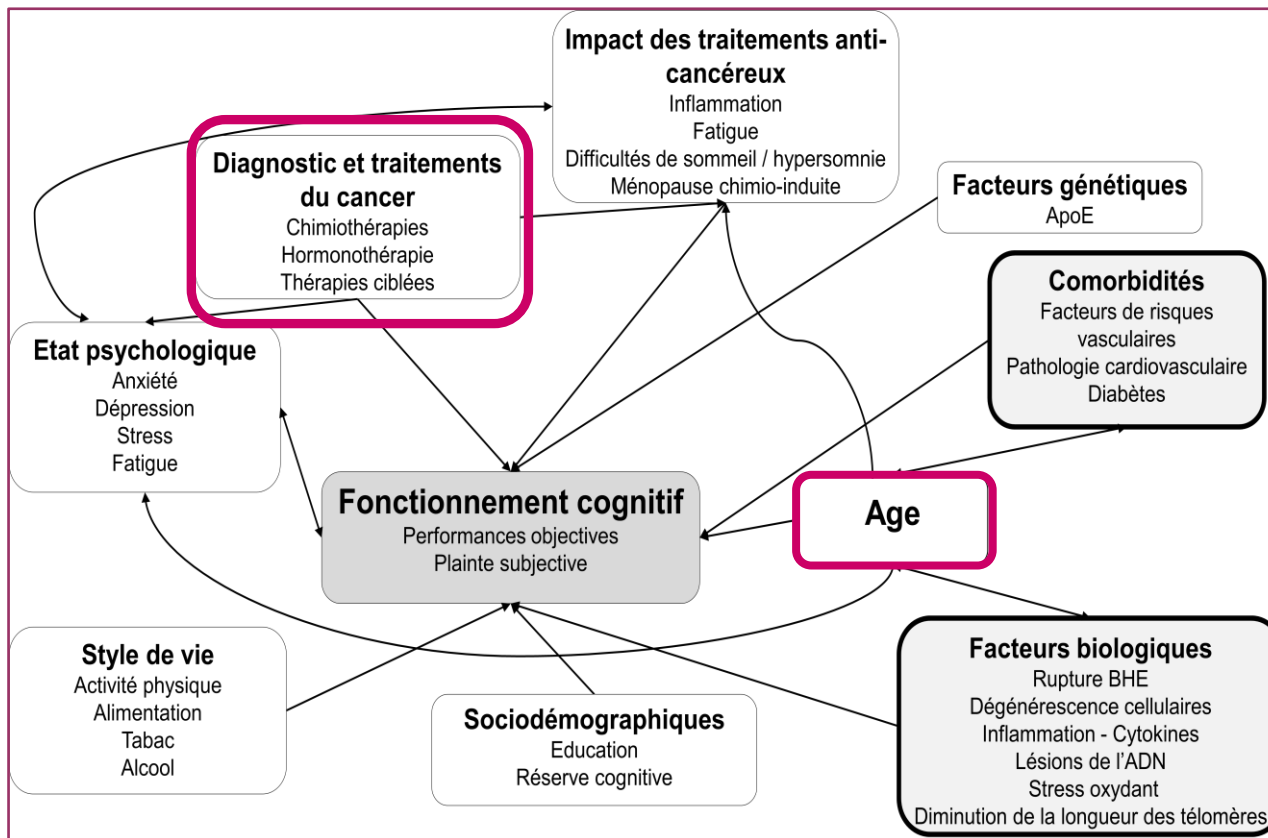
Hormono

Autres
traitements?

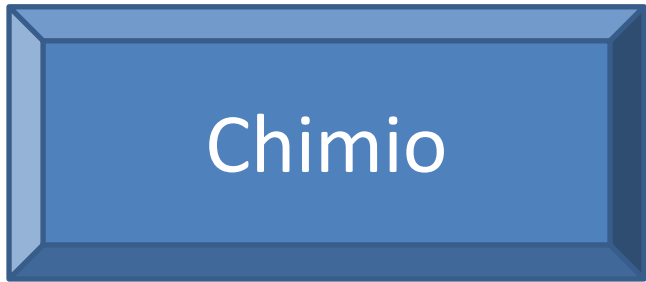


Spécificité en oncogériatrie

- ✓ Des mécanismes complexes
 - Des *spécificités* en fonction du traitement, des groupes de patients



Traitements médicaux



Spécificité en oncogériatrie



Rappel Chemofog : la plainte



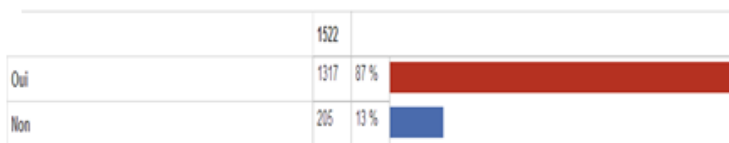
✓ Une **plainte cognitive** fréquente des patients traités pour un cancer [20-90%]

Janelsins et al. JCO 2016)

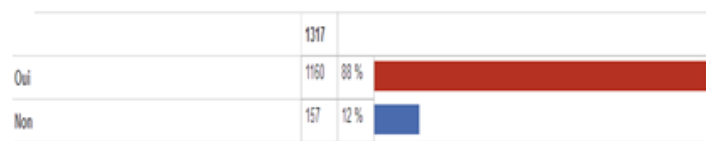
✓ Etude française récente (avec les sentinelles): 1610 ptes traitées pour un cancer du sein

➔ **75 % plainte cognitive**

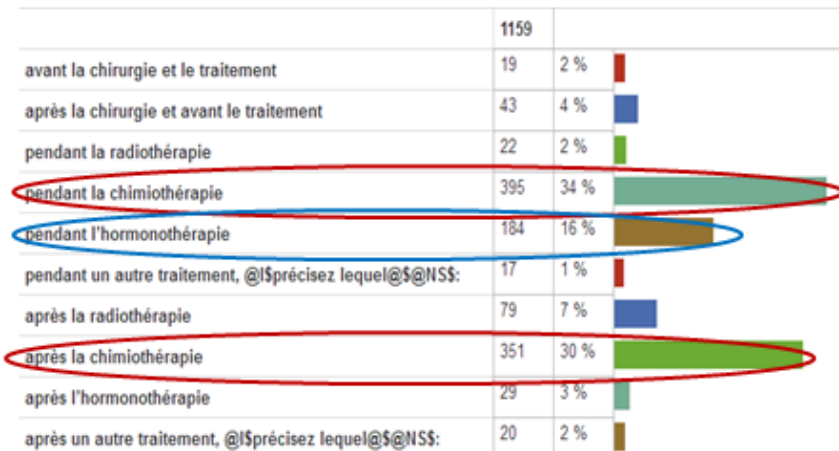
Avez-vous (eu) des difficultés de mémoire, de concentration, des difficultés à trouver les mots pour vous exprimer ou d'autres difficultés cognitives ?



Pensez-vous que ces difficultés soient apparues à cause du (des) traitement(s) reçu(s) pour votre cancer ?



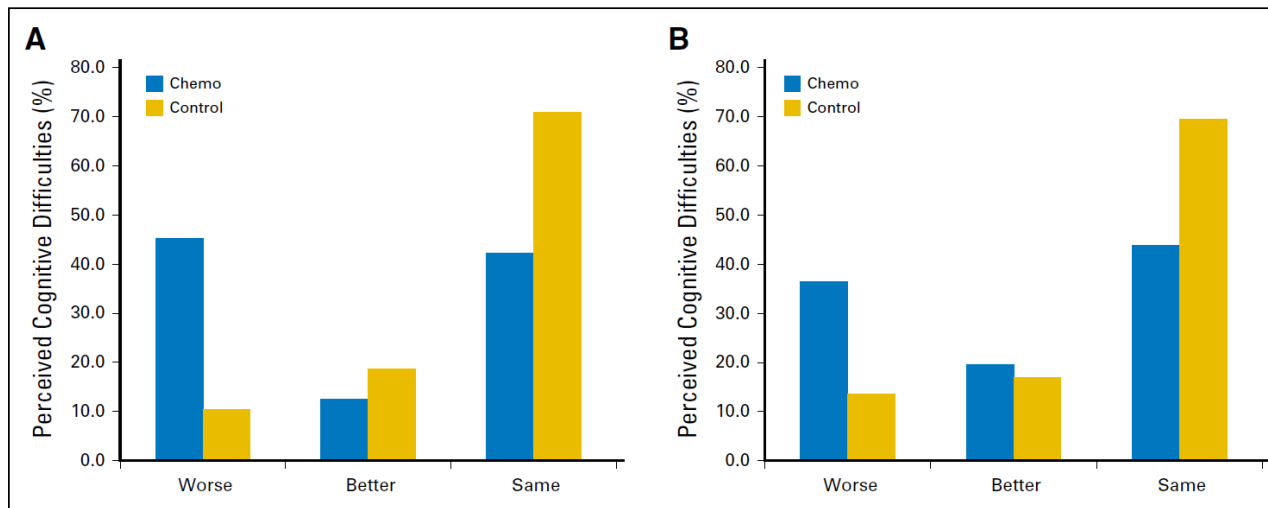
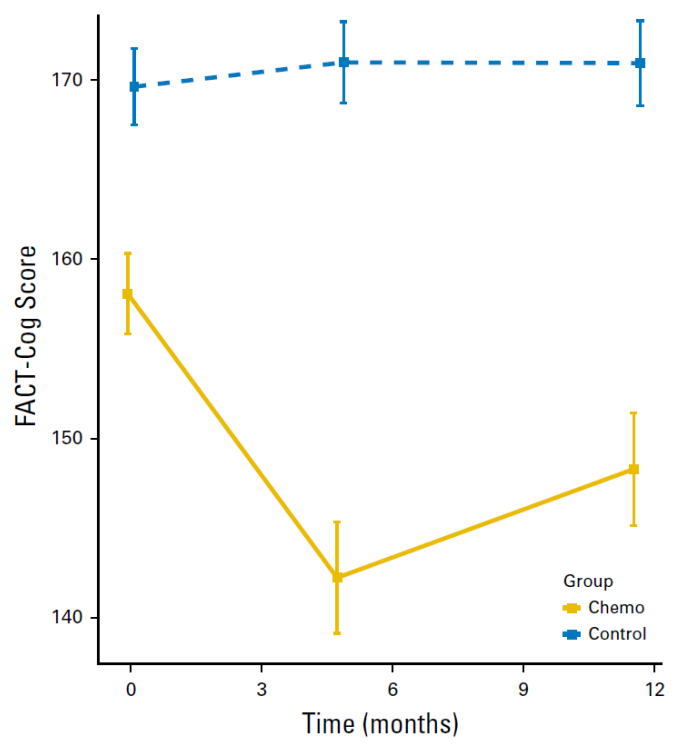
A quel moment avez-vous commencé à ressentir ces difficultés ?



Plainte après chimiothérapie Cancer du sein (qlq soit l'âge)

581 pts and 364 témoins

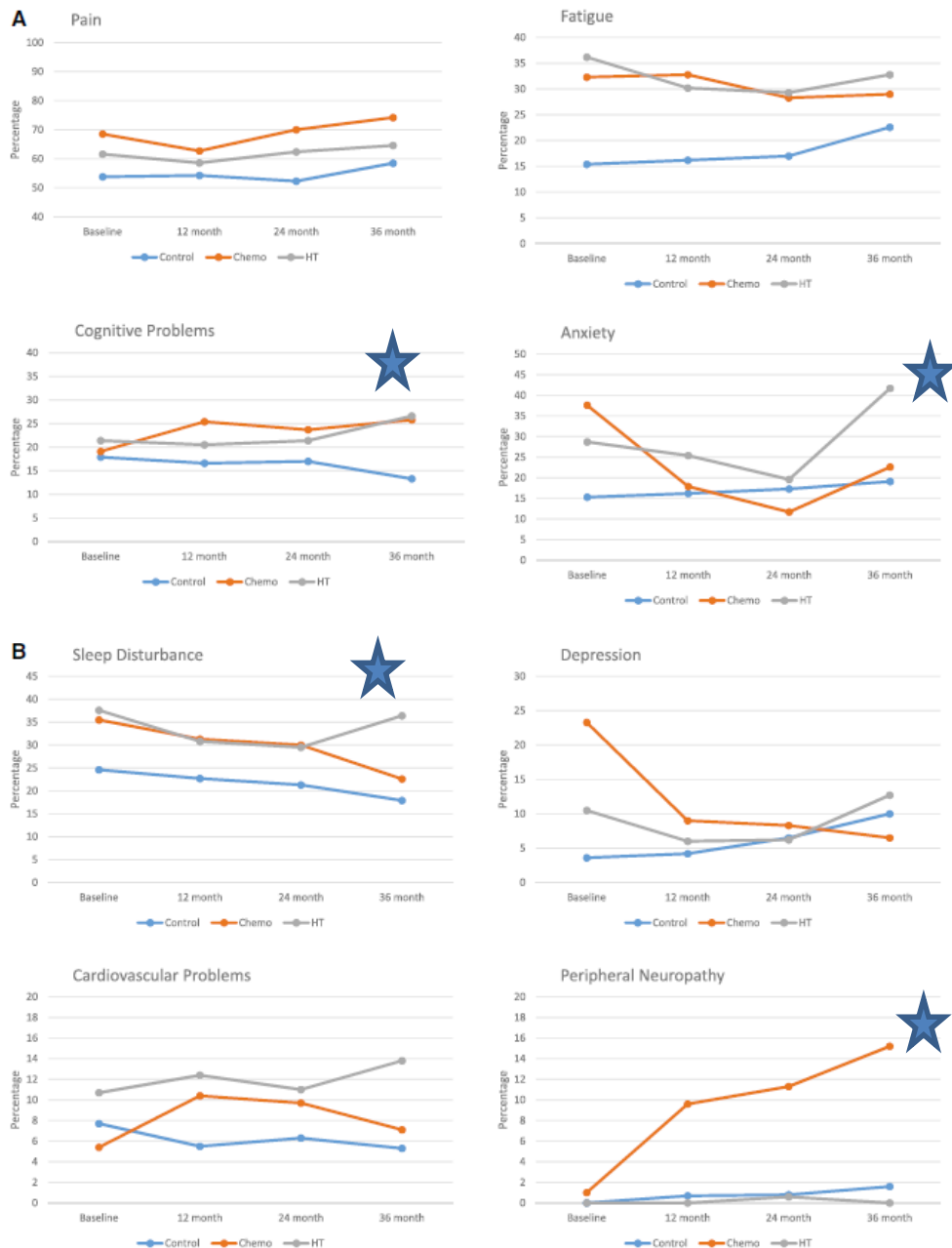
Linear mixte model (adjusted for age, education, race, menopausal status, and baseline reading ability, anxiety, and depressive symptoms)



Association significative :
- Anxiety-depression initiale,
- Faible reserve cognitive

Fig 3. Prevalence of overall perceived cognitive difficulties via Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) total score from (A) prechemotherapy to postchemotherapy and (B) prechemotherapy to 6-month follow-up. Better is defined as an increase of ≥ 13.8 points in FACT-Cog, and Worse is defined as a decrease of ≥ 13.8 points.

Evolution des symptômes , ptes âgées, cancer du sein

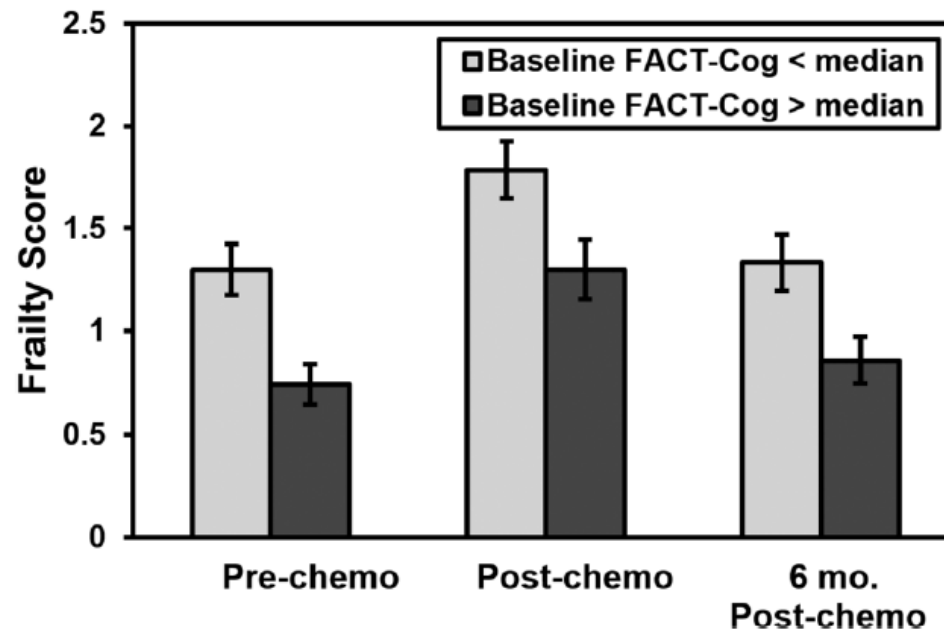


Chimio
Hormono
Temoins

Physical Well-Being, N = 653 ^a		
Variable	$\beta \pm SE$	P^b
Other comorbidities	-0.65 ± 0.18	.0004
Treatment group		
Chemo vs control	-2.34 ± 0.92	.0018
HT vs control	-2.06 ± 0.65	
Symptom burden		
Between-person effect	-4.95 ± 0.25	<.0001
Within-person effect	-4.15 ± 0.25	<.0001
Lifestyle		
Between-person lifestyle	0.72 ± 0.36	.0449
Within-person lifestyle	0.71 ± 0.39	.0671
AIC	11,833.5	

Impact des symptômes
sur la QDV

Lien entre fragilité liée à l'âge et Tbles cognitifs ressentis en lien avec la CT – Cancer du sein



- Déclin de la mémoire et de l'attention associé à une augmentation de la fragilité ONcoG pendant la chimio et qui perdure 6 mois après



Rappel : Chemofog : les troubles objectifs



Tbles cognitifs induits par la chimio

✓ Troubles cognitifs objectifs :

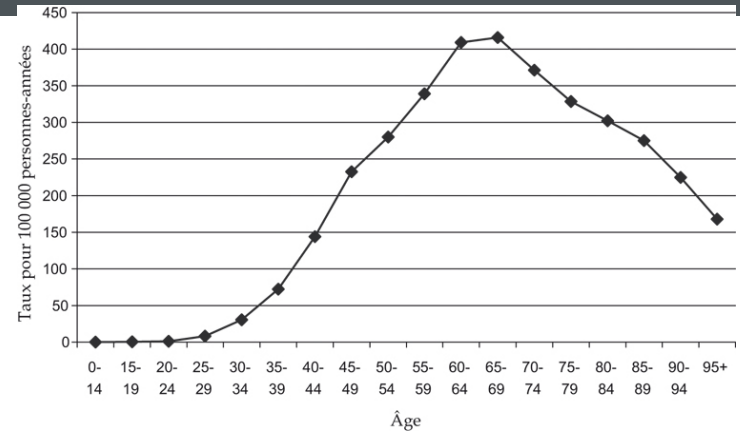
- Mesurés par des batteries de tests neuro-psy normés
- Déclin cognitif induit par la **chimiothérapie** : 15 à 25 % des patientes (Ahles, 2012)
- Transitoire & faible
- 20-30% des patientes (cancer du sein) : troubles **avant les tts adjuvants**
- **Domaines**
 - *Mémoire à court terme*
 - *Mémoire de travail et fonctions exécutives*
 - *Concentration*

→ **Conséquences sur la qualité de vie, l'autonomie, l'observance, la survie etc.**



Particularités du sujet âgé ?

Incidence estimée du cancer du sein par âge (Francim, InVS, Hospices civils de Lyon, 2000)



Tranche d'âge particulièrement touchée par les cancers

➤ du risque d'effets secondaires des traitements avec l'âge

➤ du risque de *chemobrain* (fragilité gériatrique)

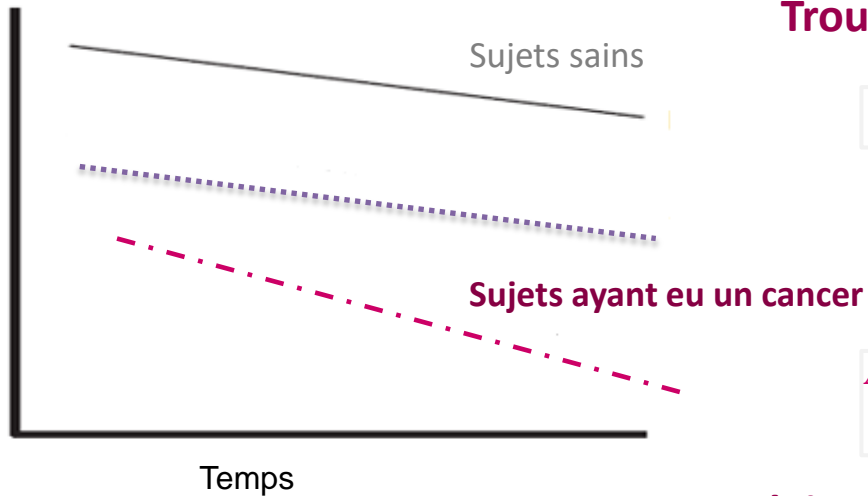
++ quelle est la fréquence des tbles avant tout traitement?

++ déclin cognitif avec tt par rapport aux sujets plus jeunes ?

++ Attention à l'impact des tt sur les fonctions exécutives dans cette population !

Modele de Trajectoires des modifications cognitives chez les pts âgés traités pour cancer

Troubles objectifs



Ahles et al., JCO 2012

Vieillesse normale

Phase Shift Hypothesis : vieillissement parallèle au vieillissement normal

Accelerated Aging Hypothesis : vieillissement accéléré

Plainte cognitive

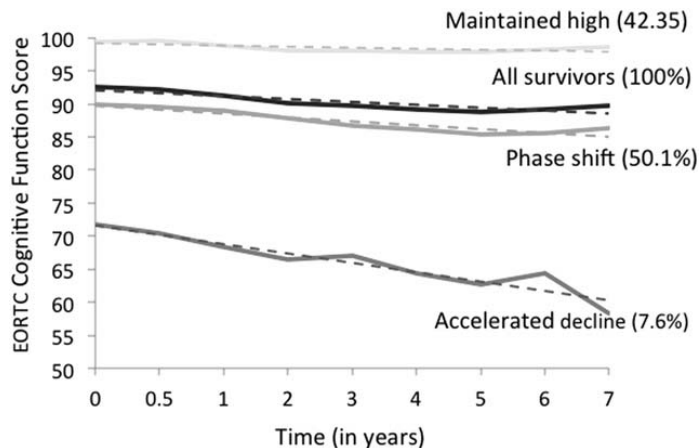


TABLE 2. Adjusted Odds of Membership to Self-Reported Cognitive Function Trajectory Groups Among Older Survivors of Breast Cancer Over 7 Years After Treatment^a

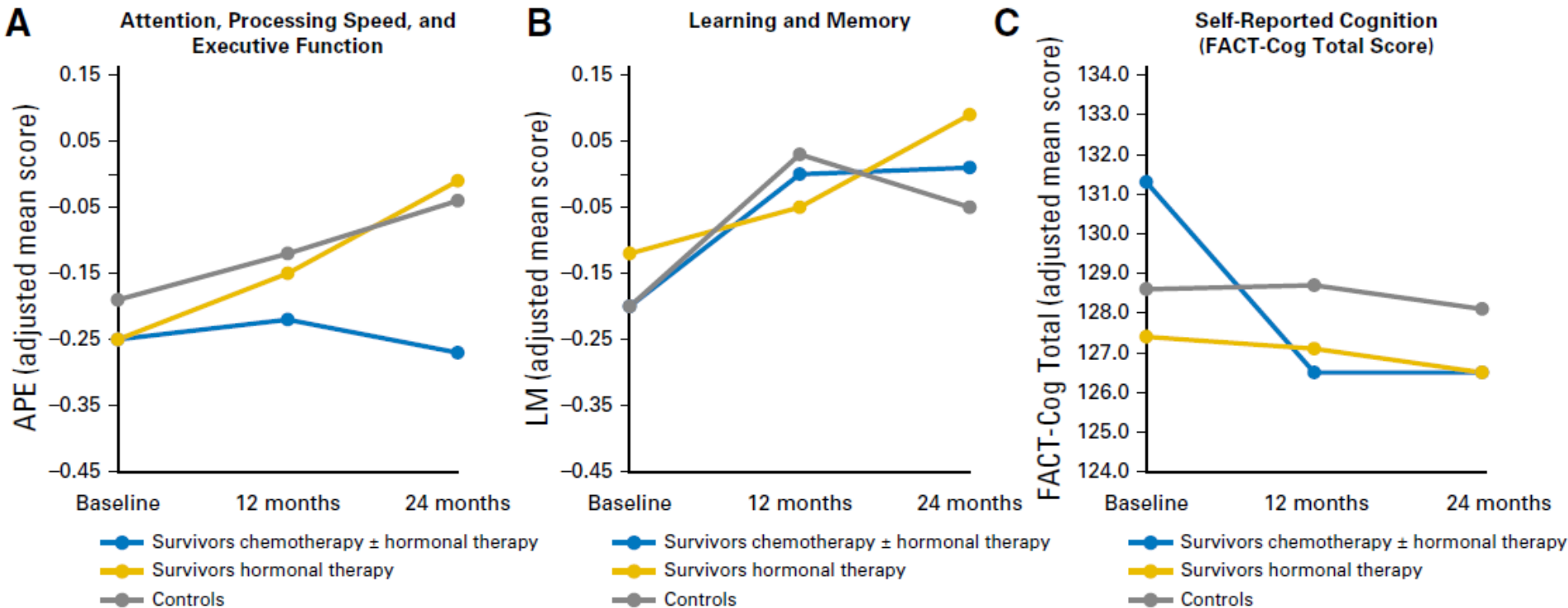
Variable	Accelerated Decline (Versus Maintain High)		Phase Shift (Versus Maintain High)		Overall P
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	
Age (per 1-y increase)	1.00 (0.96-1.05)	.92	1.00 (0.98-1.03)	.87	.99
Chemotherapy (with or without hormonal therapy) versus hormonal therapy	2.1 (1.3-3.5)	.005	1.1 (0.8-1.4)	.48	.02
Comorbidity (≥2 illnesses vs < 2 illnesses)	3.0 (1.7-5.4)	<.001	1.4 (1.0-1.8)	.02	<.001
Mental health prediagnosis (per 1-point increase)	0.90 (0.87-0.93)	<.001	0.95 (0.93-0.98)	.001	<.001
Physical health prediagnosis (per 1-point increase)	0.93 (0.91-0.96)	<.001	0.95 (0.93-0.97)	<.001	<.001
Model fit (Hosmer-Lemeshow test; value closer to 1 indicates a better fit)					.40

Mandelblatt et al., Cancer 2016

CT – Cancer du sein – Femmes âgées

L'expérience USA

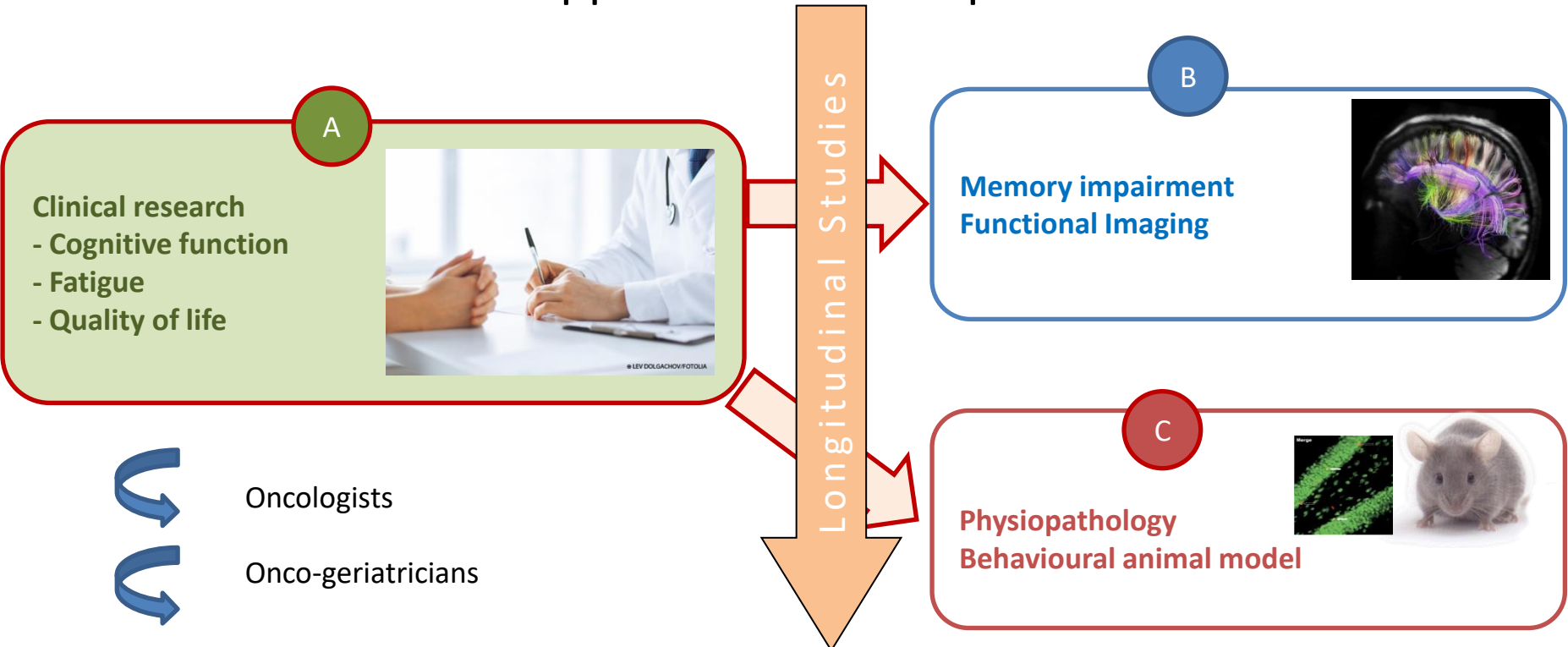
- ✓ 344 patientes traitées pour un cancer du sein localisé (27% avec une CT adjuvante)
- ✓ Age moyen : 68 ans [60-98]



Corrélation entre l'Age et des scores cognitifs bas initiaux
 Corrélation entre fragilité et des scores cognitifs bas initiaux et
 la survenue d'une plainte en cours de traitements

Illustration - Etude COG-AGE

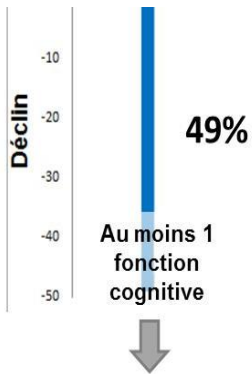
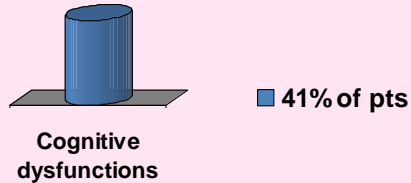
Approche multidisciplinaire



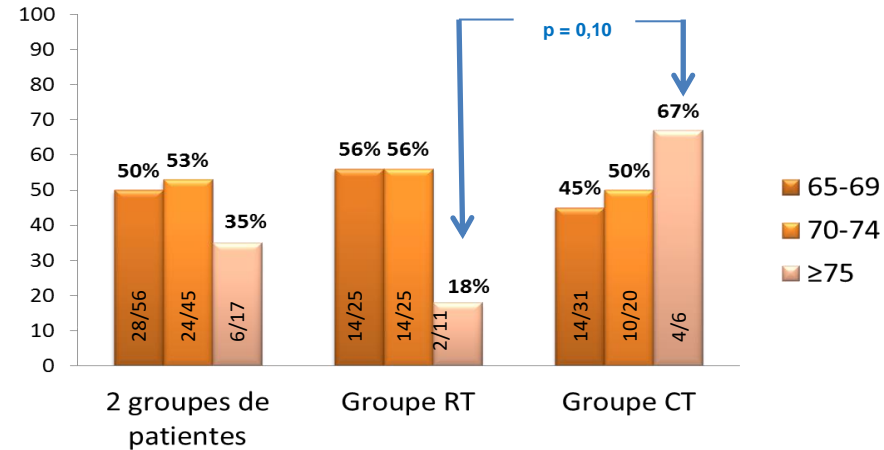
Femmes âgées, traitement adjuvant, cancer du sein localisé



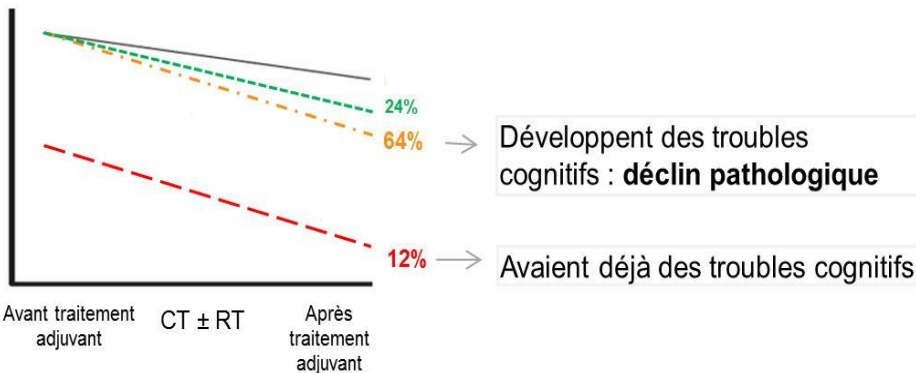
Troubles initiaux



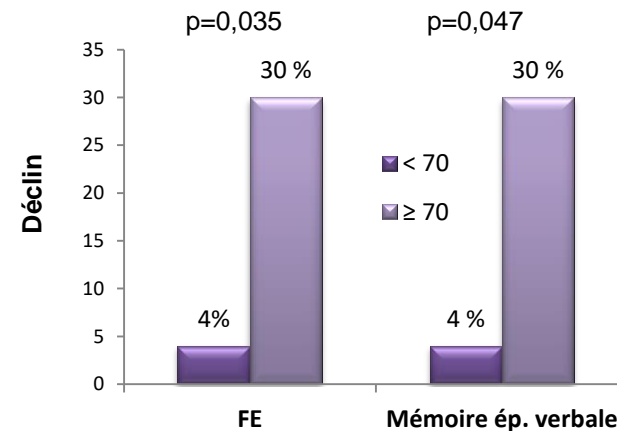
Déclin en fonction de l'âge et traitements



Parmi les patientes ayant un déclin :



Impact délétère du docétaxel selon l'âge



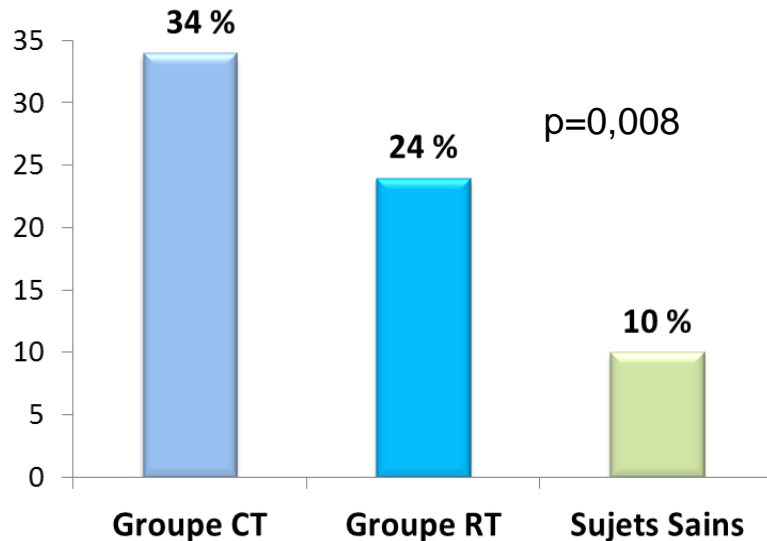
Principaux domaines impactés : mémoires de travail, fcts exécutives, Mémoire épisodique verbale



→ Résultats cognition subjective : plainte cognitive (Fact-Cog)

Plainte augmentée d'au moins 10%

Sous-échelle déficits perçus



Correlations between cognitive complaints and QOL - T2

Dimensions	Self-reported Fact-Cog	
	PCI ¹	QOL ²
Fatigue	0.34	0.45
Fact-G Global	0.30	0.30
Physical well being	0.28	0.31
Functional Well Being	0.27	0.30

$p < 0.01$

¹PCI: Perceived Cognitive Impairment, ²QoL: Impact on QOL

- ⇒ No correlation between subjective and objective cognitive troubles
- ⇒ No effect of type of Chemotherapy regimen on cognitive decline

PRESENTED AT THE 2014 ASCO ANNUAL MEETING. PRESENTED DATA IS THE PROPERTY OF THE AUTHOR.

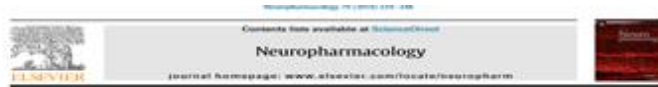
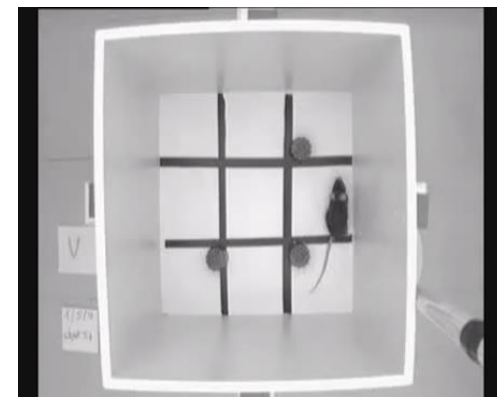


Nb : Pas de corrélations entre tbles cog et les scores gériatriques

Etude Chemo-mice



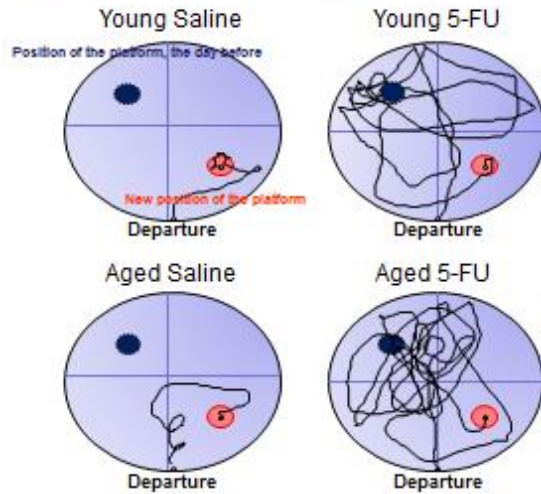
Volet préclinique



Chemotherapy-induced long-term alteration of executive functions and hippocampal cell proliferation: Role of glucose as adjuvant
 M. Dubois^{1,2}, N. Lapointe¹, V. Villier³, C. Lecointre⁴, V. Roy^{5,6}, M.-C. Tonon⁷, P. Gandolfo^{1,2}, F. Joly^{1,2,3}, P. Hillier^{1,2}, H. Castel^{1,2}



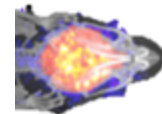
Effects of 5-FU on behavioral flexibility



Young Saline

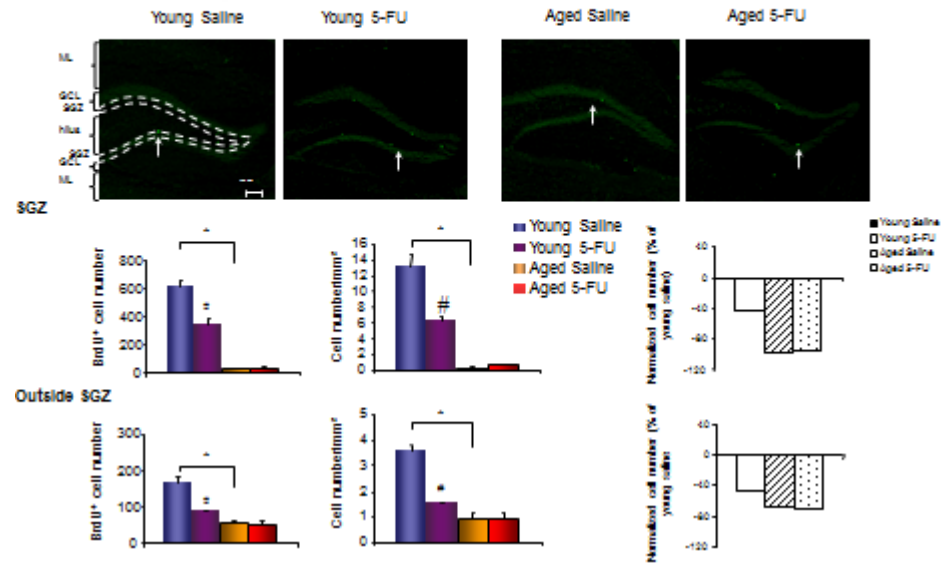


Young 5-FU



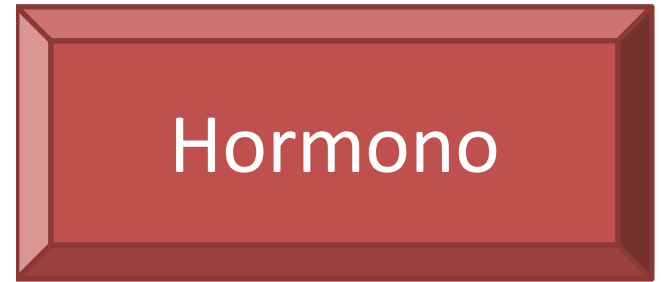
5-FU and hippocampal cell proliferation between young and aged

In vivo proliferating cells



- 5-FU altered at long-term cognitive flexibility - inhibitory control
- Reduced number of adult generated hippocampal neurons
- Neuroprotective role of Glucose
- Whatever the age, but aged have lower **cognitive reserve**

Traitements médicaux



Spécificité en oncogériatrie

- Hormonothérapie dans le cancer du sein
- Hormonothérapie dans le cancer de la prostate

Mal et peu
explorées

Lien entre Androgènes et vieillissement cérébral Des modèles pré-cliniques

- Analogie LH-RH induit une extinction de la consolidation de la mémoire, au niveau des amygdales et du cortex infra-limbique
- Carence en androgènes : diminution des synapses au niveau hypothalamique et favoriserait le dépôt d'amyloïde dans le cortex pré-frontal
- Par contre, la conversion de la testostérone en dérivés oestrogéniques serait protectrice

➡ Lien entre troubles cog et tx bas de testostérone :
essentiellement démontré chez les souris âgées



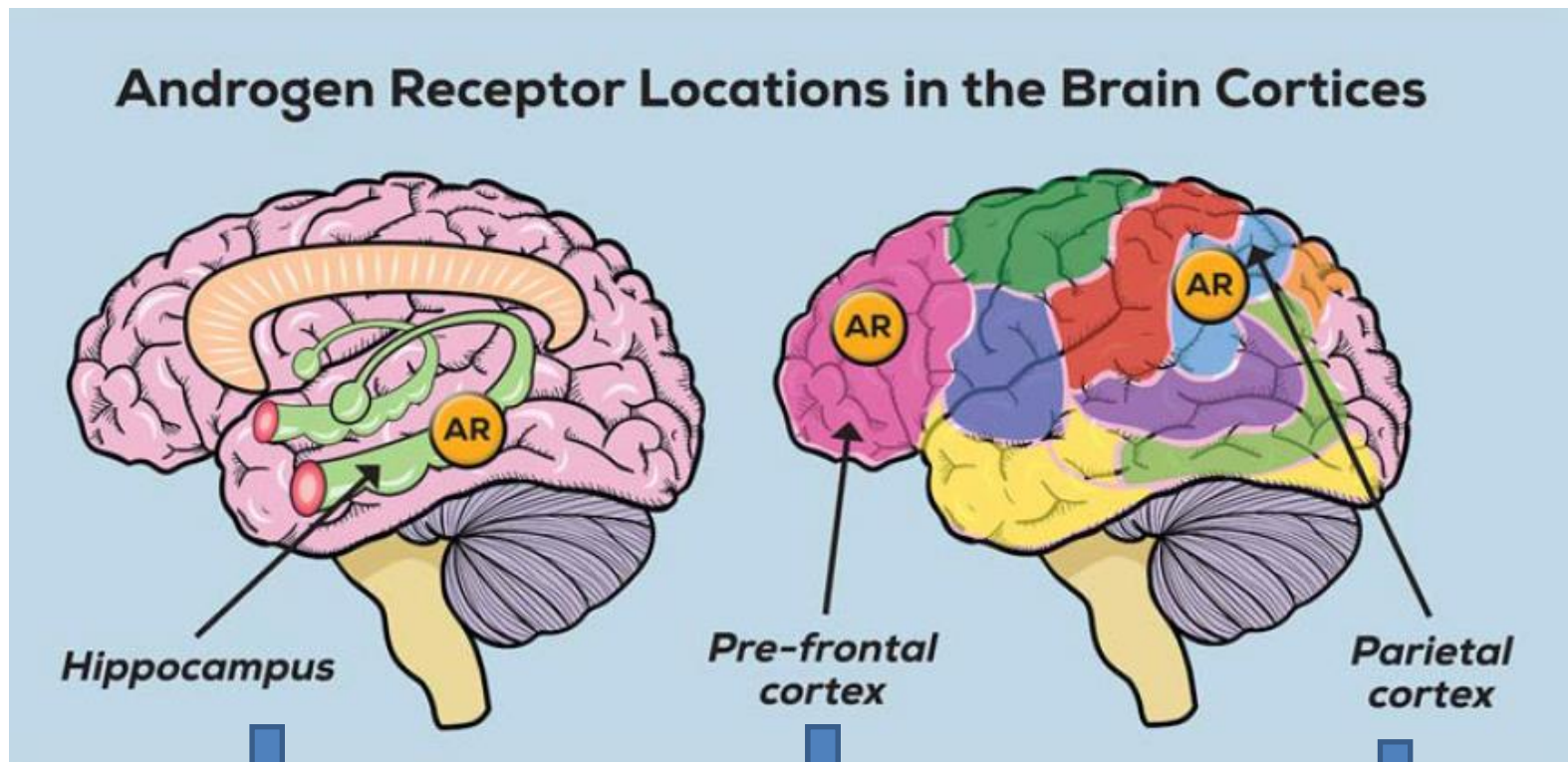
JANOWSKY, *Neurosciences* 2006, Maeng et al,
Psychoneuroendocrinology 2017

Troubles cognitifs et Hormonothérapie et cancer de la prostate



- Récepteurs aux androgènes au niveau cérébral
- Rôle tout au long de la vie des androgènes: rôle de neurorégulation dans le cortex pré-frontal, hypothalamus, amygdale, et hippocampe
- Passage de la BHE de la testostérone

Zones cérébrales pouvant être impactées



Apprentissage, plasticité
Consolidation (Amygdale)
(Mémoire à long terme)

Activation
(mémoire de travail)

Fonctions exécutives

Risque de démence sous blocage androgénique

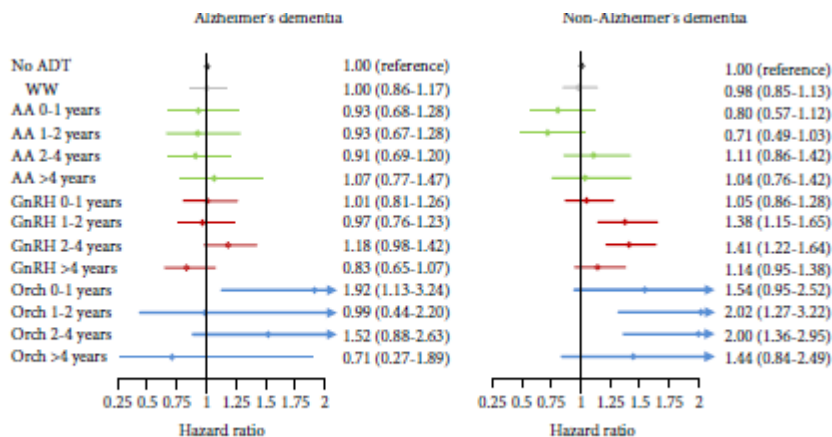
Table 2 Number of events (diagnosis of all dementia, Alzheimer's dementia and non-Alzheimer's dementia) in men without prostate cancer and in men on watchful waiting, antiandrogen treatment, GnRH agonist treatment and who underwent orchiectomy.

	Number of events	Number of events* Drug/F00/F01 /F02/F03	Incidence	Crude HR	HR after adjustment, CCI, educational level and civil status
All dementia					
No prostate cancer	7432	2964/378/1106/79/2905	13.6	1.00	Ref
WW	359	148/21/56/4/130	13.2	0.99	0.89–1.10
AAs	330	141/22/47/6/114	10.9	0.93	0.84–1.04
GnRH agonists	841	293/32/123/3/390	17.5	1.15	1.07–1.24
Orchiectomy	110	34/3/11/0/62	31.6	1.61	1.34–1.95
Alzheimer's dementia					
No prostate cancer	3342	2964/378/0/0/0	6.1	1.00	Ref
WW	169	148/21/0/0/0	6.2	1.01	0.87–1.18
AAs	163	141/22/0/0/0	5.4	0.97	0.83–1.14
GnRH agonists	325	293/32/0/0/0	6.8	1.02	0.91–1.14
Orchiectomy	37	34/3/0/0/0	10.6	1.33	0.96–1.84
Non-Alzheimer's dementia					
No prostate cancer	4090	0/0/1106/79/2905	7.5	1.00	Ref
WW	190	0/0/56/4/130	7.0	0.96	0.83–1.11
AAs	167	0/0/47/6/114	5.5	0.90	0.77–1.05
GnRH agonists	516	0/0/123/3/390	10.7	1.25	1.14–1.37
Orchiectomy	73	0/0/11/0/62	21.0	1.81	1.44–2.28

} Démence hors Alzheimer



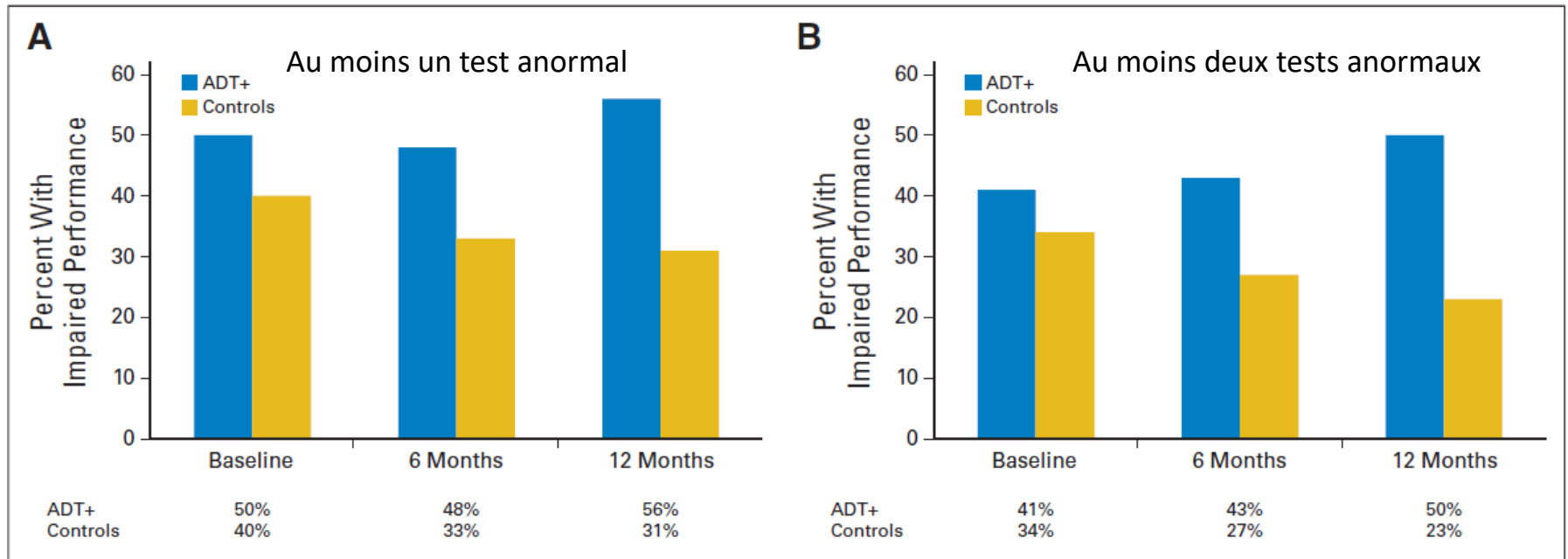
} Blocage LH-RH



1 à 4 ans après l'initiation du traitement

Troubles cognitifs et ADT et cancer de la prostate / A court terme?

- Etude longitudinale, comparant 84 pts traités par chir puis ADT versus 84 hommes sans cancer
- Evaluation des fonctions cognitives



- Déclin qui persiste à 12 mois
- Tous les domaines cog (mais surtout fcts exécutives et attention)
- Association entre un variant génétique de la Beta 3 (GNB3, modulateur des voies de transmission du signal transmb) et déclin cog

Troubles cognitifs et ADT et cancer de la prostate – meta-analyse

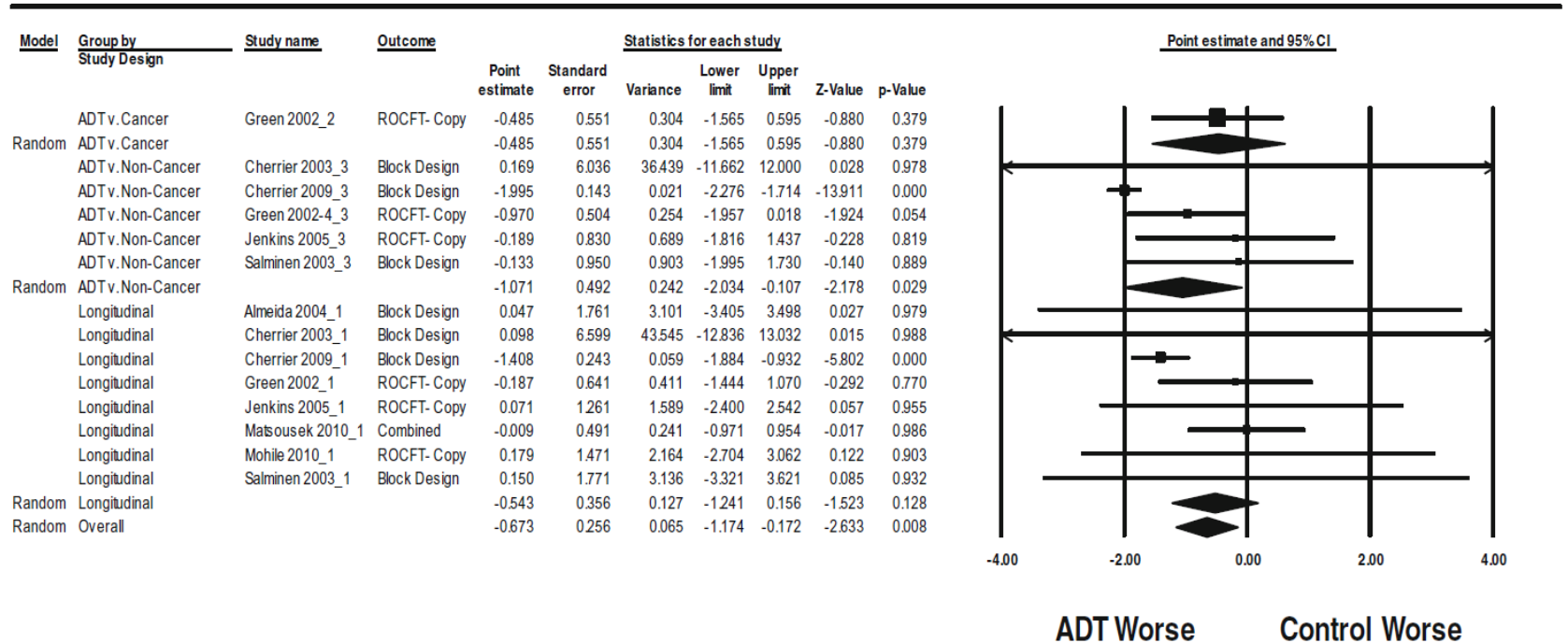


Fig. 2 Forest plot of effect sizes (g) for visuomotor ability

Méta-analyse : Impact sur les tâches visio-spatiales (capacités visio-motrices)

Troubles cognitifs et hormonothérapies nouvelles générations et cancer de la prostate

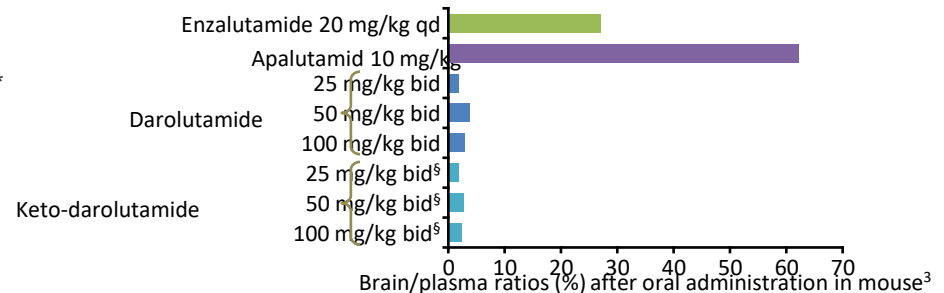
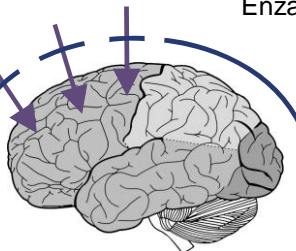
- Par quels mécanismes d'action potentiels?
 - *Acetate abiraterone associé aux corticoïdes*: inhibition selective de la biosynthèse d'androgènes avec un impact sur la synthèse de dehydro-epiandrosterone connue pour être impliquée dans les troubles cognitifs chez le sujet âgé; Corticoïdes qui peuvent également impacter sur les fonctions cognitives
 - *Antiandrogènes de nouvelle génération* : action directe sur les récepteurs aux androgènes, Passage de la barrière hémato-encéphalique

Apalutamide 29%^{5,6}

Enzalutamide 19%^{5,6}

Abiraterone†

Darolutamide 3%^{2-4,*}



Plainte cognitive sous Hormono Niles

Génération



- Etude multicentrique de phase IV
- Cohorte en vraie vie, CRPC, chimio naifs , 211 pts
- Suivi mensuel de la QDV, fatigue et plainte cognitive

Abiraterone

Enzalutamide

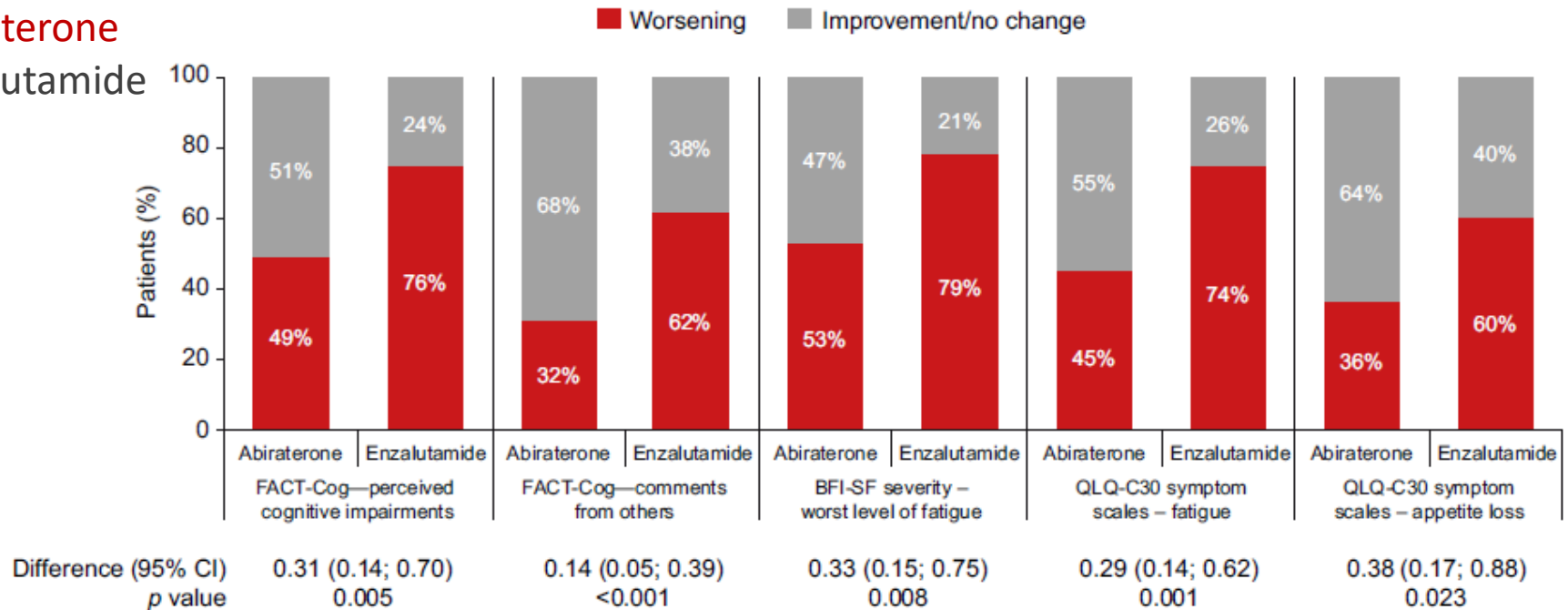


Fig. 2 – Proportion of patients (%) with one or more episodes of clinically meaningful worsening in patient-reported outcomes over 12 mo.

Etude longitudinale, Homme > 70 ans, Cancer de la prostate M+
Hormonothérapie de nouvelles générations

Lange et al, BMC 2017

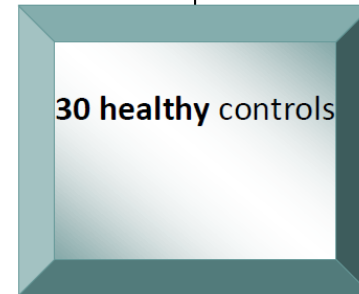
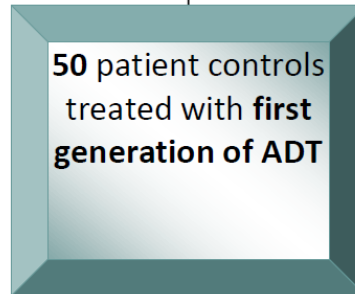
Etude clinique



Evaluation détaillée des Fcts Cog, fatigue et dépression



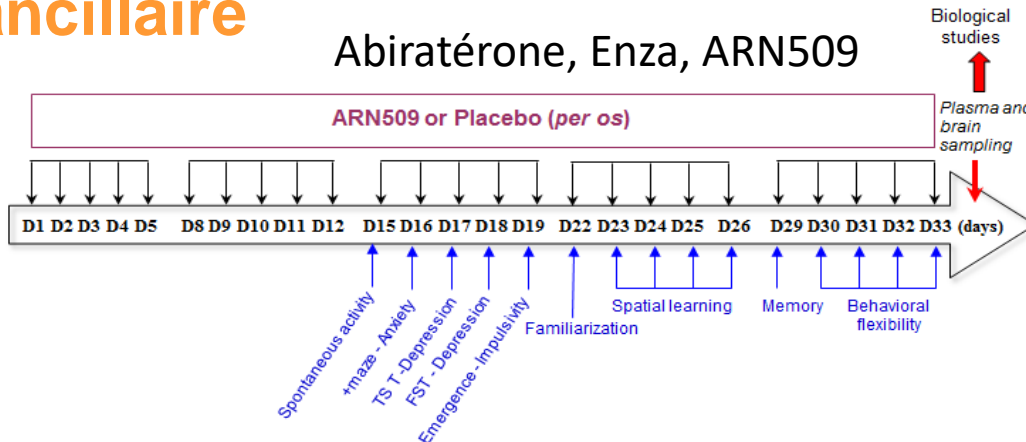
- Enzalutamide
- A Abiraterone



Etude ancillaire



Abiratérone, Enza, ARN509

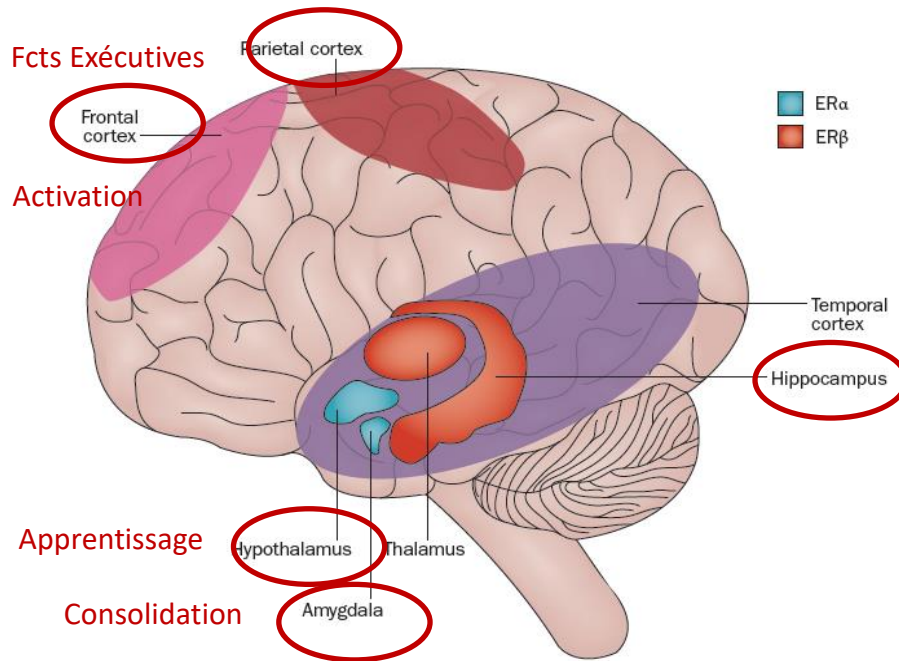


Dosages cérébral

- 5-hydroxytryptamine (5-HT)
- Glutamate
- Dopamine
- γ-aminobutyric acid (GABA)
- BDNF

Troubles cognitifs et Hormonothérapie : cancer du sein

- Rationnel



- Production d'œstrogènes par le cerveau
- Les aromatases sont largement présentes au niveau cérébral dans les zones impliquées dans la cognition (cortex frontal et pré-frontal, amygdale, hippocampe)
- Passage de la BHE des Inh de l'aromatase et du tamoxifène

Apprentissage, plasticité

Données précliniques:

Chez la souris : atteinte des fonctions cognitives avec le Tamoxifène

Chez le rat : atteinte de la plasticité de l'hippocampe

Troubles cognitifs et Hormonothérapie: Cancer du sein

- **Ménopause précoce et risque de démence**
 - Rs un peu contradictoires mais récentes études montreraient un risque x2
 - HT substitutive aurait un effet protecteur si introduction précoce
- **Traitement par HT pour un cancer du sein**
 - Effet étudié surtout avec le Tamoxifène, mais il semble également présent avec les Anti-aromatases
 - Mémoire verbale et vitesse d'exécution
 - Sur les ptes en situation de post-ménopause
 - Effet age : effet plus important avec l'âge

Troubles cognitifs et Hormono, cancer du sein

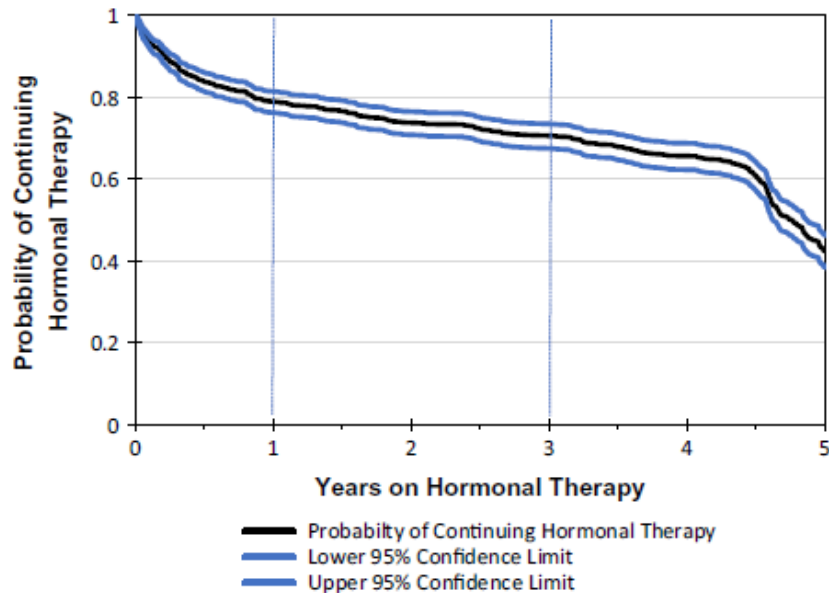
- Méta-analyse (sur articles)
- Vrs témoins, sains : diminution des performances mémoire verbal/apprentissage
- A un an, surtout sur la mémoire de travail

*Tam versus AI:
pas de différence majeure

Meilleurs performances si Tam versus AI non stéroïdiens

Domain	Subgroups	k	n	Between-group effects		Effect size estimates by subgroup ^a			
				ET patients	Controls	Q_b	p	g	95% CI
Verbal memory	ET versus non-cancer controls	9	542	593	1.21	0.27 ^a	-	-	-
	ET versus BC controls	6	342	229					
Visual memory	ET versus non-cancer controls	8	514	400	5.70	0.02	-0.26	-0.38 to -0.13	< 0.001
	ET versus BC controls	5	314	179			-0.03	-0.18 to 0.12	0.73
Frontal executive function	ET versus non-cancer controls	10	587	662	13.90	< 0.001	-0.39	-0.46 to -0.31	< 0.001
	ET versus BC controls	7	387	243			-0.06	-0.21 to 0.09	0.40
Processing speed	ET versus non-cancer controls	8	533	417	8.61	0.003	-0.37	-0.54 to -0.20	< 0.001
	ET versus BC controls	5	289	174			-0.06	-0.17 to 0.06	0.37
Psychomotor efficiency	ET versus non-cancer controls	6	375	300	0.82	0.36 ^a	-	-	-
	ET versus BC controls	2	138	94					
Visuospatial function	ET versus non-cancer controls	2	68	51	6.48	0.01	-0.52	-0.84 to -0.21	0.001
	ET versus BC controls	2	177	72			0.06	-0.26 to 0.38	0.72

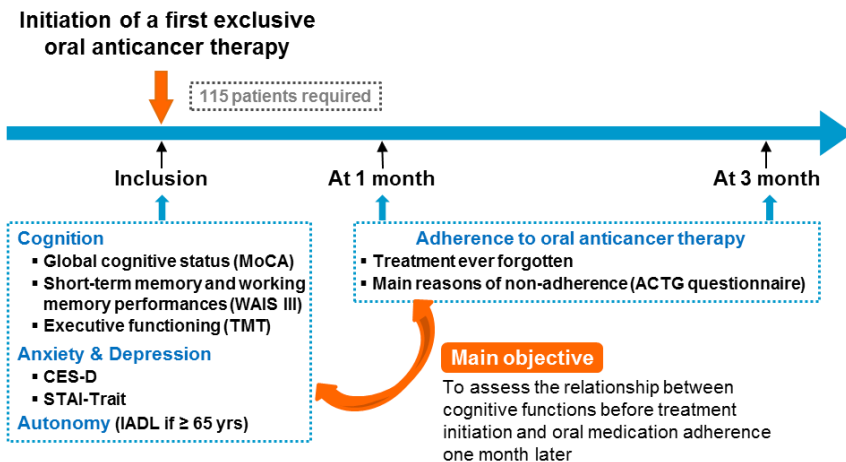
Impact des troubles cognitifs sur l'observance des traitements oraux



- Hormonothérapie, cancer du sein,
- 900 ptes (âge : 74 ans)
- 43% arrêt HT < 5 ans
- **Risque plus élevé d'arrêt si Tbles cog initiaux** : HR = 1,22, CI=1,09-1,40, p<0,001

Impact des troubles cognitifs sur l'observance des traitements oraux

Age médian : 71 ans,
10% de non observance



Variable	N (%)	OR (95% CI)	P-value
Cognitive & anxio-depressive disorders			
Mild cognitive impairment	114		
MoCA < 26 (vs ≥ 26)	58 (51)	0.52 (0.14-1.88)	0.32
Short term memory (digit span forward)	114 (100)	1.20 (0.89- 1.64)	0.23
Work memory (digit span backward)	114 (100)	1.37 (1.02-1.83)	0.04
TMT A time (z-score)	114 (100)	1.04 (0.48-2.22)	0.93
TMT A errors (z-score)	114 (100)	0.07 (0.01-123.99)	0.49
TMT B time (z-score)	106 (93)	1.03 (0.63-1.7)	0.90
TMT B perseverative errors (z-score)	106 (93)	1.02 (0.73-1.42)	0.89
IADL	71 (62)	1.08 (0.67-1.74)	0.75
Anxiety	114		
STAI-Trait ≥ 56 (vs < 56)	9 (8)	1.19 (0.13-10.49)	0.88
Depression	114		
CES-D ≥ 17 (vs <17, men) or 23 (vs <23, women)	18 (16)	4.13 (1.02-16.69)	0.04
Patients characteristics			



Questions d'ordre thérapeutique

- Facteurs cognitifs prédictifs de tolérance des TTs
- Comment tenir compte de la fragilité cognitive
- Déclin cognitif sous thérapies ciblées, Immunos
- Observance : thérapies orales ++++
- Antalgiques et troubles cognitifs
- Interactions médicamenteuses,
- Prise en charge des troubles ,

Functional Decline in Older Patients With Cancer Receiving First-Line Chemotherapy

Stéphanie Hoppe, Muriel Rainfray, Marianne Fonck, Laurent Hoppenreys, Jean-Frédéric Blanc, Joël Ceccaldi, Cécile Mertens, Christèle Blanc-Bisson, Yves Imbert, Laurent Cany, Luc Vogt, Jérôme Dauba, Nadine Houédé, Carine A. Bellera, Anne Floquet, Marie-Noëlle Fabry, Alain Ravaud, Camille Chakiba, Simone Mathoulin-Pélissier, and Pierre Soubeyran

VOLUME 31 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Projet



- Etudier si le statut cognitif initial (MMS) peut prédire la tolérance de la chimiothérapie
- Evaluer avec le MMS l'impact de la chimiothérapie sur l'évolution des fonctions cognitives et la répercussion sur les scores de qualité de vie, d'autonomie et de dépression

Conclusions

- Les traitements médicaux du cancer peuvent induire des troubles cognitifs
- Population âgée : population particulièrement à risque
- A prendre en compte dans la décision thérapeutique (notamment pour les indications de traitements adjuvants)

Cancer & Cognition



www.canceretcognition.fr

Merci pour votre attention
Questions?