

Troubles cognitifs et cancer (hors tumeurs du SNC)

09/10/2020

Contributeurs

Coordination

JACQUIN-COURTOIS Sophie (médecine physique et de réadaptation, Lyon)

Coordination méthodologique

BRUNET Majid (méthodologiste, Lyon)

Membres du groupe de travail

CHAUVENET Laure (oncologue, Sens), **COUDERC Mathilde** (ergothérapie, Toulouse), **DELPY Philippe** (neurochirurgie, Bayonne), **FERNANDEZ Anna** (neuropsychologie, Toulouse), **FRELON Alice** (ergothérapie, IUC, Toulouse), **FRENAY Cécile** (médecine physique et de réadaptation, Nancy), **GERAT-MULLER Véronique** (neuropsychologie, Bordeaux), **GIFFARD Bénédicte** (neuropsychologie, Caen), **JAULMES Dominique** (hématologie, Paris), **LANGÉ Marie** (neuropsychologie, Caen), **LE FEL Johan** (neuropsychologie, Rouen), **LONGET Jeanne** (assistante sociale, Besançon), **NOEL Georges** (radiothérapie, Strasbourg), **PINELLI Virgile** (médecine physique et de réadaptation, Toulouse), **PLANCHON Charlotte** (neuropsychologie, Bordeaux)

Relecteurs

CARTALAT Stéphanie (neurologie, Lyon), **DELANGHE Mireille** (psychologie clinicienne, Toulouse), **DESESTRET Virginie** (neurologie, Lyon), **MONFILLIETTE DJELAD Apolline** (oncologie, Lille), **PREAUBERT-SICAUD Christine** (IDE, Montauban), **SENECHAL Olivier** (neurologie, Lens), **VAULEON Enora** (oncologie, Valenciennes), **ZAMITH-CHAVANT Marion** (psychologie clinicienne, Toulouse)

Approbateurs (Participants à l'atelier des J2R du 02/07/2020)

BEERBLOCK Karine (oncologie médicale et enseignante en thérapie sportive, Paris), **BEY Emilie** (chef de projets référentiels et Soins Oncologiques de Support, Besançon), **BLOCK Véronique** (pharmacien, Vandœuvre-lès-Nancy), **BRIKHOU Tahar** (oncologie médicale, Saida - Algérie), **CARTALAT Stephanie** (neuro-oncologie, Lyon), **CLARAZ Eve** (responsable de Service Accueil cancer, Lyon), **HERGAUX Pauline** (psychologie, Montfermeil), **JAULMES Dominique** (hématologie retraitée, Paris), **LE FEL Johan** (psychologie, Rouen), **MEMBRE Rachel** (enseignante en APA, Bourg en Bresse), **NIMUBONA Donavine** (médecin coordinateur, Rennes), **PREAUBERT-SICAUD Christine** (IDE oncologie, Occitanie), **RHOUNI Samia** (chargée de missions, Vandœuvre-lès-Nancy)

Sommaire

○	Pourquoi un référentiel sur les troubles cognitifs en cancérologie	<u>p. 4</u>
○	Introduction	<u>p. 5</u>
○	Données épidémiologiques	<u>p. 6</u>
○	Mécanismes	<u>p. 7</u>
○	Nature des plaintes	<u>p. 8</u>
○	Plaintes cognitives et identification des troubles	<u>p. 9</u>
○	Les troubles cognitifs	<u>p. 11</u>
○	Apparition des troubles	<u>p. 12</u>
○	Disparition des troubles	<u>p. 13</u>
○	Impact sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne	<u>p. 14</u>
○	Les cofacteurs	<u>p. 15</u>
○	Détection / Evaluation	<u>p. 17</u>
○	Evaluation en bref	<u>p. 22</u>
○	Diagnostic positif et différentiel	<u>p. 23</u>
○	La prise en charge des troubles cognitifs	<u>p. 24</u>
○	Programmes multimodaux et pluridisciplinaires	<u>p. 28</u>
○	Lexique	<u>p. 29</u>
○	Annexes	<u>p. 32</u>
○	○ Annexe 1 : Mécanismes	<u>p. 33</u>
	○ Annexe 2 : Données de neuroimagerie	<u>p. 40</u>
	○ Annexe 3 : Proposition d'outils de détection	<u>p. 43</u>
	○ Annexe 4 : La prise en charge des troubles cognitifs (Références études)	<u>p. 44</u>
○	Références bibliographiques	<u>p. 45</u>

Pourquoi un référentiel relatif aux troubles cognitifs ?

Parce que :

- la plainte cognitive est **fréquente** (avant, durant et à distance du traitement) (17 à 75 % des patients traités) (*Janelsins, 2011 ; 2014*) et que les troubles peuvent être **invalidants**
- le cancer est/devient une maladie **chronique** avec l'amélioration diagnostique et pronostique (prévalence des personnes ayant eu un cancer en France : 3 Millions *INCa 2017*)
- les troubles, même s'ils sont légers, ont un **impact négatif** sur la **qualité de vie** (*Selamat, 2014; Von Ah, 2013*)
- les études actuellement disponibles sont difficiles à comparer du fait d'aspects méthodologiques notamment
- les troubles cognitifs restent globalement **sous diagnostiqués** (hétérogénéité des mécanismes et des présentations cliniques, hétérogénéité des conséquences fonctionnelles, peu de réponse structurée à l'heure actuelle que ce soit pour l'évaluation comme pour la prise en charge)

Objectifs de ce référentiel :

- Sensibiliser à cette problématique :
 - pour mieux spécifier la plainte cognitive
 - pour proposer une prise en charge adaptée et individualisée

Le groupe de travail a fait le choix de se focaliser sur les troubles cognitifs **hors tumeurs du système nerveux central**, pour mettre l'accent sur ces effets secondaires systémiques du cancer et des ses traitements

Introduction

La plainte cognitive (mémoire, attention, etc.) est **fréquente** chez les patients pendant et à l'issue des traitements du cancer, principalement étudiée chez les patientes traitées pour un cancer du sein par chimiothérapie

(« chemofog », « chemobrain », *Wefel, 2012; Joly, 2015*)

Les troubles cognitifs ont un impact sur la qualité de vie, la confiance en soi, la reprise d'activité professionnelle

(*Boykoff, 2009; Nieuwenhuijsen, 2009; Von Ah, 2013*)

voire sur l'observance des traitements oraux (*Dos Santos, 2019*)

Leur évaluation et leur traitement font partie des objectifs du Plan cancer 2014-2019 :

→ réduction des effets indésirables des traitements, tels que les troubles de la mémoire et de l'attention (Objectif 8)



OBJECTIF 8 : RÉDUIRE LES RISQUES DE SÉQUELLES ET DE SECOND CANCER

SYSTÉMATISER LA PRÉVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DES SÉQUELLES

Données épidémiologiques

Les difficultés sont parfois observées **avant** le début du traitement adjuvant ⇒ « **Cancer-Related Cognitive Impairment** » (CRCI) (*Lange, 2019*)

Chimiothérapie

15-25 % des patientes traitées pour un cancer du sein ont un déclin cognitif à l'issue de la chimiothérapie (*Ahles et al, 2012*)

Troubles parfois observés jusqu'à 20 ans après la chimiothérapie ; pouvant être associés à des anomalies cérébrales (*Koppelmans, 2012; de Ruiter, 2011; Stouten-Kemperman, 2015*)

Hormonothérapies

Troubles observés chez une proportion de patients très variable (cancer du sein et de la prostate) en fonction du traitement (*Underwood, 2018; Gonzalez, 2015; Morote, 2017*)

Thérapies ciblées

≈30 % des patients traités par anti-angiogéniques ont un déclin cognitif (*Joly, 2016; Mulder, 2014*)

Immunothérapie?

Effet délétère potentiel suggéré par une étude préclinique (*McGinnis, 2017*)

Absence de donnée clinique actuellement (*Joly, 2019*)

Attente de prise en charge des patients (75 % des patients ayant une plainte cognitive, selon une enquête nationale du réseau Seintinelles (*Lange, 2019*))

Mécanismes impliqués dans les troubles cognitifs associés aux traitements oncologiques

Lange, 2019

Traitements du cancer Principaux traitements étudiés	Mécanismes
Chimiothérapie Doxorubicine Taxol Méthotrexate Fluoro-uracile	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la neurogénèse • Perturbation de la myéline et des précurseurs d'oligodendrocytes • Dysfonctionnement mitochondrial • Augmentation de la production de cytokines périphériques et cérébrales
Hormonothérapie Inhibiteurs de l'aromatase Anti-œstrogène Déprivation androgénique	<ul style="list-style-type: none"> • Lié aux troubles endocriniens, axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
Thérapies ciblées Anti-angiogéniques	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation plasma VEGF (fatigue) • Leucoencéphalopathie • Inhibition de la potentialisation à long terme
Immunothérapie CTLA-4 Anti-PDL-1	<ul style="list-style-type: none"> • Activation microgliale cérébrale • Augmentation des cytokines inflammatoires périphériques traversant la barrière hémato-encéphalique

VEGF: vascular endothelial growth factor

👉 Neuroimagerie, [Annexe 2](#)

👉 [Annexe 1](#)

Nature des plaintes cognitives

Définition

La plainte cognitive est **subjective**.

Elle se caractérise par :

1. le domaine cognitif affecté
2. l'intensité de la gêne occasionnée

Les plaintes les plus fréquentes concernent des difficultés de concentration, de mémorisation ainsi qu'une fatigabilité importante.



Problématiques fréquemment rencontrées par les patients :

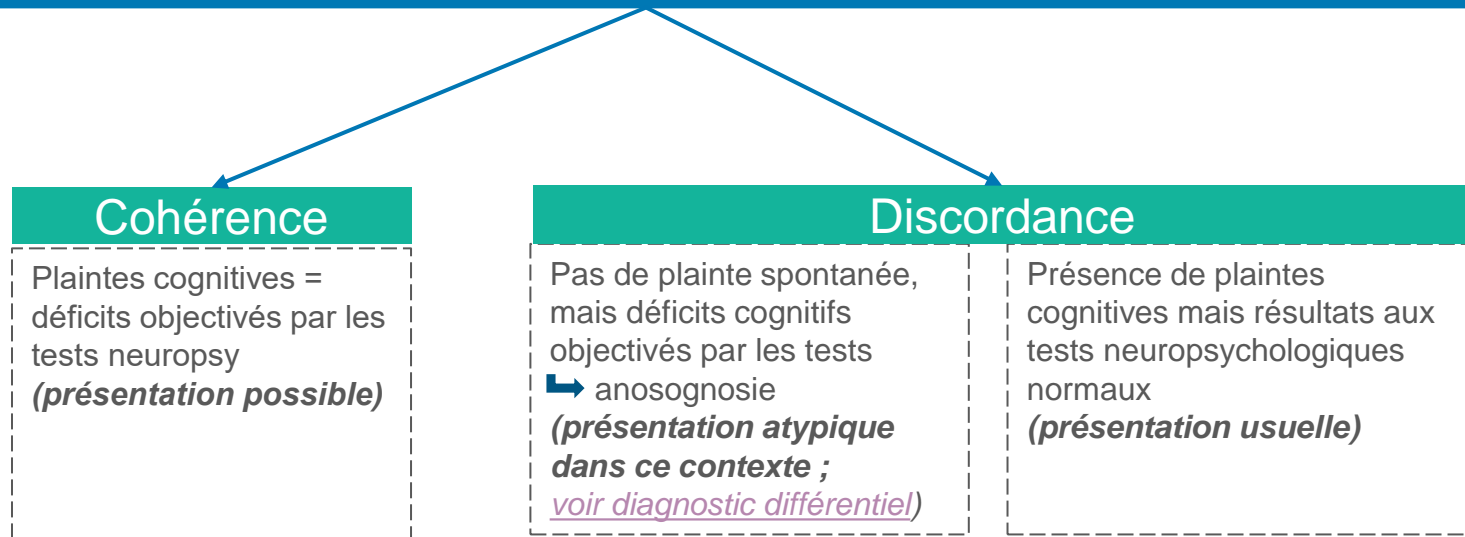
- Défaut d'informations sur les troubles cognitifs comme complication potentielle avant le début des traitements
- Manque de prise en considération de la part des professionnels de santé, avec :
 - l'absence d'interrogation sur leur fonctionnement cognitif par le corps soignant (64 %) (Von Ah, 2013)
ou bien
 - une minimisation des troubles quand ils sont évoqués (25 %) (Von Ah, 2013 ; Cheung, 2012).
- La légitimation est essentielle pour l'acceptation des troubles et la mise en place de stratégies durables

Plaintes cognitives et identification des troubles

Distinction à faire entre :

- la **plainte** du patient, qui est subjective,
- et la **performance cognitive** qui est objective/objectivée par les tests neuropsychologiques

Après l'évaluation, plusieurs cas de figure sont possibles entre les **plaintes** et les **résultats aux tests** :



Plaintes cognitives et identification des troubles

Cohérence

Discordance

Discordance qui peut être expliquée par :

- Manque de sensibilité des tests neuropsychologiques
- Manque de cohérence entre la situation d'évaluation (bureau calme, instant précis, condition d'évaluation...) et la vie quotidienne souvent plus coûteuse en ressources attentionnelles et émotionnelles
- Mesure des « déficits » mais pas de la « perte » cognitive ; autrement dit, un patient peut avoir des résultats normaux mais avoir quand même subi une diminution de ses capacités cognitives (résultats supérieurs avant l'épisode oncologique)
- Mauvaise identification de la part du patient et parfois des soignants du fait de l'interdépendance des fonctions cognitives (par exemple: troubles attentionnels étiquetés comme troubles mnésiques)

Quel que soit le cas de figure, l'élément central est la **plainte** du patient: ne pas minimiser cette plainte subjective – même si les résultats aux tests n'objectivent aucun déficit – et en trouver la cause, qui peut être multifactorielle (fatigue, dimension thymique : stress, dépression, surcharge mentale...)

Les troubles cognitifs

Domaines concernés :

Atteintes les plus fréquentes

Mémoire

- Encodage et récupération
- Mémoire à court terme/Mémoire de travail
- Résistance à l'interférence

Attention

- Attention soutenue
- Attention divisée
- Vitesse de traitement

Fonctions exécutives

- Flexibilité
- Inhibition
- Planification

Langage

- Manque du mot
- Organisation des idées

 [Lexique p. 29-31](#)

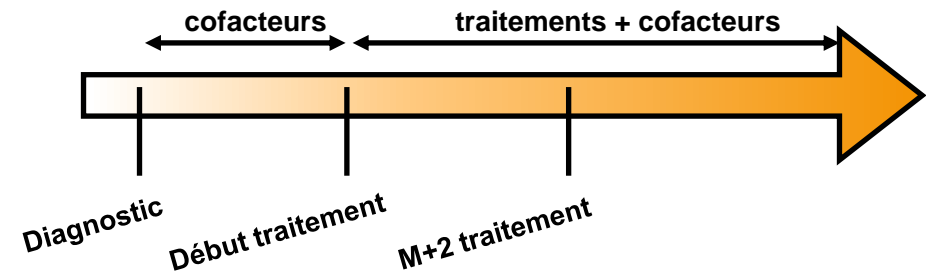
Apparition des troubles

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'identifier en amont le profil des patients vis-à-vis de l'apparition des troubles cognitifs :
pas de facteurs prédictifs ou de vulnérabilité particuliers identifiés

Selon notre expérience clinique, il existe deux profils d'apparition des troubles :

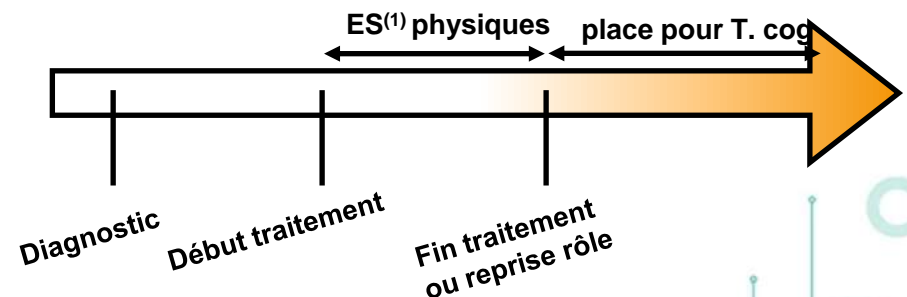
Profil précoce

- 1ères plaintes apparaissant avant les traitements, d'origine multifactorielle impliquant :
 - les *effets cognitifs directs* du cancer notamment par l'environnement inflammatoire général
 - les *cofacteurs* tels que les troubles thymiques
- Aggravation progressive des troubles au fur et à mesure de l'évolution, et notamment avec les traitements, jusqu'à un point maximal dont le délai de survenue et l'intensité sont variables en fonction des cofacteurs également.



Profil tardif

- Pas de plaintes cognitives pendant les traitements notamment lorsqu'ils sont pourvoyeurs d'effets indésirables physiques passant au premier plan (nausées, asthénie majeure, neuropathie périphérique invalidante),
- Apparition des plaintes cognitives au moment d'une « remise en avant » des fonctions cognitives :
 - soit à l'arrêt des traitements et des effets secondaires physiques,
 - soit à la reprise d'un rôle occupationnel nécessitant l'utilisation des fonctions cognitives, qu'il s'agisse d'un rôle professionnel ou personnel



(1) Effets secondaires

Disparition des troubles

Selon notre expérience clinique, il existe deux profils de disparition :

- un profil complet et rapide,
- un profil incomplet et/ou tardif

Profil complet et rapide

- « Clairance cognitive » en 2 mois environ,
- Absence de plainte au décours

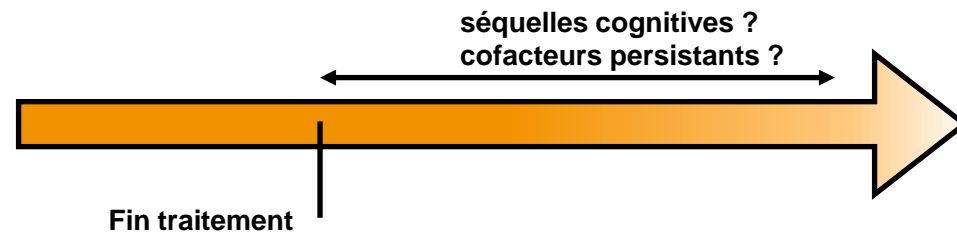
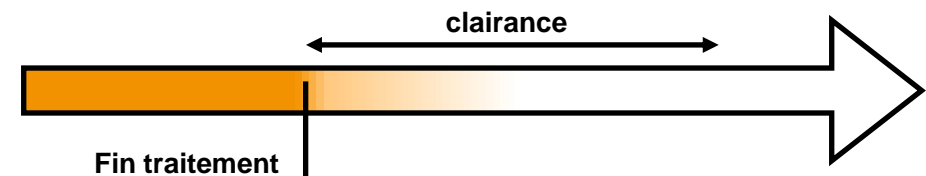
Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de savoir si la disparition des plaintes est secondaire à une normalisation des performances, ou à une adaptation du patient à son « nouveau » fonctionnement cognitif.

Profil incomplet et/ou tardif

- Persistance de plaintes cognitives à 2 mois post-traitement
- Maintien des plaintes au décours pouvant aller jusqu'à 2 voir 10 ans selon les articles

Il est possible que les patients intégrant ce profil soient porteurs:

- de séquelles cognitives authentiques
- et/ou de cofacteurs persistants, notamment des troubles thymiques ou une intolérance à l'effort qui sont indépendants des traitements du cancer



Quid du vieillissement cognitif de cette population?

Impact sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne

Par effet :

↪ sur l'identité

- Sentiment de ne plus être soi-même, perte du rôle occupationnel
- Frustration de ne plus pouvoir faire les choses comme avant
- Altération de la confiance en soi et estime de soi, dévalorisation

↪ sur la vie et les relations sociales

- 60 % des patients présentant des troubles cognitifs décrivent un retentissement de ces derniers sur les relations sociales
- Le patient se sent incompris : manque de reconnaissance de ses troubles → notion de **handicap invisible**
- Cela amène certains patients à s'isoler et se désinvestir de leurs relations sociales par crainte d'être jugés, d'être en difficulté

↪ sur les rôles occupationnels personnels et professionnels

- Parfois limité grâce à des stratégies compensatoires souvent mises en place directement par les patients (ex: augmentation du temps dédié à la tâche, utilisation d'outils de prise de note papier ou numériques)
- Et/ou mise en évidence (révélation?) des troubles à l'occasion de la reprise de ces rôles avec sentiment de dévalorisation décuplé

Les cofacteurs (1)

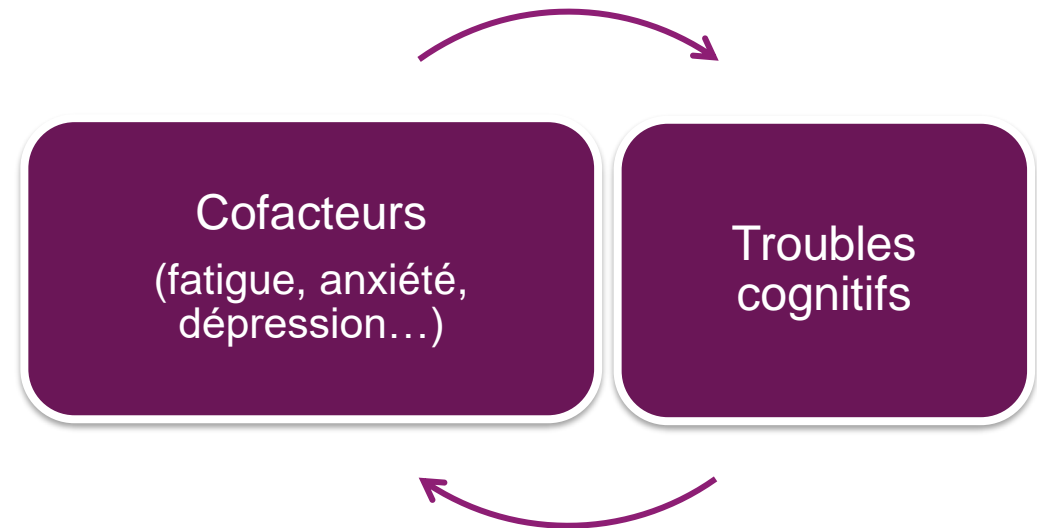
Les différents cofacteurs et leur impact

- **Anxiété** : cause de la distractibilité, limite la mémoire de travail... Le patient anxieux est sans cesse en double tâche (la tâche à effectuer + les pensées automatiques anxieuses) (*Peretti, 1998*)
- **Dépression** : corrélation positive entre la détresse émotionnelle et les troubles cognitifs
- **Sommeil** : corrélation entre les troubles du sommeil et les troubles cognitifs chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (*Caplette-Gingras, 2011*)
- **Douleur** : une forte douleur est liée à des performances déficitaires par rapport aux sujets contrôles (*Moroni, 2006*); comme pour l'anxiété, il existe un mécanisme de « capture » des ressources attentionnelles par la douleur
- **Intolérance à l'effort / fatigabilité physique** : évolue souvent en parallèle de la fatigabilité attentionnelle
- **Dysrégulations hormonales**
- **Fatigue « oncologique »** (différenciée de la fatigabilité à l'effort, définition du National Comprehensive Cancer Network, *NCCN*)
- **Isolement social**
- **Anémie** (*Cunningham, 2003; Iconomou, 2008; Mancuso 2007; Meyers, 2005; Scotté, 2007; Weiss, 2003; Wood, 2011*)
- **Non modifiable : âge** (population âgée particulièrement à risque et peu étudiée) (*Mandelblatt, 2018; Lange, 2016*)

Les cofacteurs (2)

Cercle vicieux

- Cofacteurs qui apparaissent avec les troubles cognitifs (fatigue, dépression, isolement social...)
- Avec un cercle vicieux entre les cofacteurs.
- Et des cofacteurs qui apparaissent suite aux troubles cognitifs et qui les majorent (stress, fatigue liée à la surcharge...)



Détection / Evaluation (1)

Propositions actuelles d'évaluation

- Deux recommandations actuelles :
International Cognition and Cancer Task Force Conference (ICCTF) 2011 (Anglo-saxon)
GREC-Onco 2015 [en cours d'actualisation] (France)

Quelques discordances entre les 2 recommandations:

- **ICCTF** : apparaît comme léger par rapport aux plaintes rapportées par les patients
- **GREC-Onco** : difficile à réaliser en soins courants, avec un temps de passation au-delà de 1h30 par patient, sans compter une éventuelle nécessité de scinder en plusieurs séances pour juguler la fatigabilité



Batterie du Groupe de réflexion sur les évaluations cognitives en oncologie (Grec-Onco) Hervé Taillia et les membres de la commission Grec-Onco (2015)		Batterie de l'ICCTF (Wefel, 2011)
Batterie globale "initiale"	fNART	
Avant tout traitement si possible	Mattis	
	MoCA	
	1- Mémoire	
<i>Mémoire verbale épisodique</i>	RL RI 16	HVLT-R
<i>Mémoire verbale immédiate</i>	Empan de chiffre (ordre direct)	
<i>Mémoire visuelle</i>	Copie figure de Rey (3 minutes)	
<i>Mémoire immédiate visuelle</i>	Empans visuels (ordre direct)	
<i>Mémoire de travail</i>	Empan de chiffre (ordre indirect)	
	Empans visuels (ordre indirect)	
	2- Langage	
<i>Dénomination</i>	Boston naming test abrégé	
<i>Compréhension</i>	Token test	
<i>Fonctions visuo-constructives</i>	Copie figure de Rey	
<i>Batterie cognitive initiale</i> <i>Avant tout traitement si possible</i> <i>PUIS régulièrement à +6 mois</i> <i>de la batterie initial</i> <i>PUIS tous les 6 ou 12 mois</i> <i>suivant la situation clinique</i>	Stroop (version Grefex)	
	<i>Fonctions exécutives et attention</i>	TMT A/B (version Grefex)
	Fluences littérales et animaux (version Grefex)	Cowa
	3- Evaluation globale	
	Mattis	
	MoCA	
	4- Batterie comportementale	
	ISDC	
	5- Autoquestionnaires	
<i>Anxiété</i>	Goldberg ou HADS	
<i>Dépression</i>	CES-D ou HADS	
<i>Fatigue</i>	Facit F4	
<i>Qualité de vie</i>	QLQ C30	
<i>Plainte cognitive</i>	Fact-Cog	

Détection / Evaluation (2)

Propositions actuelles d'évaluation

Ces 2 propositions sont basées sur l'utilisation isolée de tests neurocognitifs développés pour les populations cérébrolésées, pas forcément adaptée pour les sujets atteints de troubles induits par les traitement anticancéreux, qui semblent présenter une atteinte plus diffuse et fine (choix des tests ? seuil d'alerte ?).

On note de faibles corrélations par exemple entre les plaintes cognitives recueillies à l'interrogatoires de patients oncologiques et les performances cognitives évaluées par le High Sensitivity Cognitive Screen :

	Formal assessment		Interview		Spearman correlation coefficient	P-value
	% abnormal	Mean severity score ^a (SD)	% abnormal	Mean severity score* (SD)		
FACT Scales						
Fatigue	90	1.75 (0.96)	100	2.33 (0.66)	0.74	<0.001
HSCS						
Memory	48	1.19 (1.54)	95	1.71 (0.78)	0.57	0.01
Attention/concentration	10	0.14 (0.48)	90	1.76 (0.94)	0.28	n.s
Language	61	1.38 (1.24)	78	0.89 (0.58)	0.17	n.s
Planning	21	0.71 (1.45)	43	0.50 (0.65)	0.10	n.s
Spatial	33	0.33 (0.66)	17	0.17 (0.38)	-0.20	n.s

^a range 0[=normal] – 3[=severe]. n.s: no significant correlation.

Adapté de Downie, 2006

Détection / Evaluation (3)

Propositions actuelles d'évaluation : importance de l'évaluation conjointe des cofacteurs++

L'absence de considération des cofacteurs expose à :

- un manque de compréhension de la situation clinique globale,
- l'absence de traitement d'un cofacteur traitable

L'évaluation conjointe des cofacteurs permet de proposer une première étape de prise en charge (ex: reprise de la marche, accompagnement psychologique, hygiène du sommeil)

- applicable sans délai
- potentiellement bénéfique sur le niveau de plainte
- permettant de diminuer la pondération de ces facteurs confondants lors de l'évaluation des performances cognitives

Détection / Evaluation (4)

Nos propositions d'axes d'amélioration de l'évaluation

4 axes principaux :

1. Le développement d'un bilan neurocognitif spécifique à l'évaluation des troubles induits par les traitements, qu'il s'agisse de tests spécifiques ou de conditions spécifiques de passage de tests déjà existants, en commençant par spécifier et quantifier la plainte (ex : FACT-Cog)
2. L'évaluation systématique des cofacteurs
3. Le développement de tests semi-écologiques pour apprécier plus finement les plaintes cognitives en situations proches de la vie réelle
4. Une systématisation de l'évaluation du retentissement sur la qualité de vie (ex : FACT-G/B) pour priorisation des approches de prise en charge

Amélioration : évaluation des cofacteurs++

- **Anxiété et Dépression** : échelle HADS
- **Sommeil** : données d'interrogatoire
- **Douleur** : EVA douleur nociceptive, DN4
- **Intolérance à l'effort / fatigabilité physique** : données d'interrogatoire, TM6, test assis-debout
- **Dysrégulations hormonales** : examen clinique (thyroïde/cortisol/gonades), bilan sanguin avec TSH
- **Fatigue « oncologique »** : données d'interrogatoire (ex : MFI ou FACIT-F)
- **Isolement social** : données d'interrogatoire

👉 [Annexe 3](#)

👉 proposition d'une checklist standardisée reprenant ces éléments essentiels

Par exemple : **FACT Cog, HAD, MOCA, SDMT, + données de l'entretien clinique**

Détection / Evaluation (5)

Evaluation semi-écologique ?

permet d'évaluer les capacités/déficiences du patient lors de la réalisation effective d'une activité, dans un environnement relativement similaire au sien

Comment

- Choix du lieu d'intervention : chambre d'hospitalisation, domicile, commerces environnants,
- Choix de l'activité :
 - *Libre* : basée uniquement sur la plainte du patient (approche qualitative)
 - *Prédéfinie* : basée sur un bilan normé et validé (*exemple : test des errances multiples*) (approche quantitative)
 - *Mixte* : basée sur la plainte du patient en s'adaptant aux contraintes des activités possibles en institution

Intérêts

- Enrichir le bilan neuropsychologique par un reflet en vie réelle des difficultés
- Approche systémique ne dissociant pas l'environnement, l'activité et les capacités cognitives de la personne, dont les cofacteurs

Limites

- Principalement mis en place auprès d'une population cérébrólésés
- Manque de littérature scientifique dans le domaine de l'oncologie
- Contrainte de disponibilité temporelle du thérapeute et du patient
- Reproductibilité limitée avec risque de biais

→ **Intérêt en niveau complémentaire d'évaluation**

→ **A adapter spécifiquement dans le domaine de l'oncologie**

Evaluation : en bref

En pratique courante

Objectifs :

- spécifier la plainte cognitive
- objectiver les troubles cognitifs
- spécifier la cause (diagnostics différentiels)
- apporter une solution de prise en charge adaptée

Importance primordiale en termes de qualité de vie

- impact négatif en termes d'activités de vie quotidienne (AVQ) et reprise professionnelle
- demande de prise en charge forte++

Etre attentif aux plaintes cognitives exprimées : pour orienter vers une consultation spécialisée

Entretien

Evaluation neuropsychologique : qui permet

- un travail didactique d'explications
- une identification / reconnaissance des difficultés et des compétences
- des propositions de réhabilitation : psychoéducation, développement de stratégies compensatoires, mises en situation, entraînement cognitif, activités physiques

Importance de l'évaluation de l'impact : sur la qualité de vie et le fonctionnement

Évaluation neuropsychologique : aspect essentiel du suivi des patients pendant et après traitement

Difficulté d'évaluation : les cofacteurs++

Diagnostic positif et différentiel

En pratique courante

Devant un trouble cognitif objectif, envisager les différents diagnostics neurologiques compatibles avec la présentation clinique :

- Chemobrain
- Localisation cérébro-méningée du cancer
- Syndrome neurologique paranéoplasique (encéphalite limbique)
- Pathologie neurodégénérative débutante
- Pathologie carentielle
- Épilepsie
- Iatrogénie
- Encéphalite infectieuse
- ...

Bilans complémentaires paracliniques en fonction des hypothèses diagnostiques

- Imagerie cérébrale (IRM avec injection de gd)
- Imagerie métabolique (DSC ou PET-TDM cérébrale)
- Bilan étiologique HAS des troubles neurocognitifs (bilan vitaminique, sérologies infectieuses, auto-immun...)
- Analyse du LCR avec sérologies infectieuses, recherche d'auto-anticorps paranéoplasiques, biomarqueurs de pathologies neurodégénératives, PCR)
- EEG
- Dosage médicaments

La prise en charge des troubles cognitifs (1)

Une prise en charge récente, encore peu documentée

Plusieurs étapes :

- Donner **des informations et des explications** relatives à ces troubles (leur réalité, leur complexité et l'intrication possible à d'autres facteurs)
- Proposer **des recommandations de type écologique** :
 - éviter d'effectuer trop de tâches simultanément,
 - organiser les informations à retenir,
 - optimiser les outils de type agenda avec classement catégoriel des tâches à effectuer,
 - repérer les moments de la journée où la cognition est plus performante,
 - répartir les différentes activités cognitives selon les contraintes et les facilitateurs, etc.
- Proposer **un accompagnement psychologique**, qui est souvent nécessaire
- Proposer d'éventuelles **pratiques complémentaires** pour améliorer la qualité de vie (ex : art-thérapie, sophrologie, etc.)
- Proposer **une intervention** pour améliorer le fonctionnement cognitif

La prise en charge des troubles cognitifs (2)

Quel(s) type(s) d'intervention ?

4 grands types d'approches :

- Interventions pharmacologiques
- Exercices physiques
- Interventions comportementales aspécifiques
- Interventions comportementales centrées sur la cognition

- ✓ Pas de consensus de prise en charge
- ✓ Hétérogénéité qualitative (rationnel des propositions, paramètres évalués)
- ✓ Hétérogénéité quantitative (nombre de sessions/durée des effets)
- ✓ Pas de consensus du timing optimal (profil précoce vs profil tardif ?)
- ✓ Différents problèmes à différents moments? donc différentes propositions selon le timing de prise en charge ?

Chan, 2015; Morean, 2015; Chung, 2018; Jacquin-Courtois, 2019

La prise en charge des troubles cognitifs (3)

Quelle(s) proposition(s) ?

Quels que soient le stade et le moment du recueil de la plainte, des propositions différenciées peuvent être faites, dans un objectif d'améliorer la qualité de vie des patients et de favoriser au mieux la réadaptation et la reprise des différentes activités, personnelles comme professionnelles.

Quel que soit le stade

- PEC en kinésithérapie pour reconditionnement à l'effort, travail de mobilité
- Promouvoir l'Activité Physique Adaptée
- PEC en orthophonie pour travail de stimulation cognitive (en individuel ou en groupe)

Stade précoce (<12 mois)

Exemple :

Prise en charge groupale pluridisciplinaire (kinésithérapie, activités physiques adaptées et psychomotricité), étayage psychologique si besoin

Objectifs : reconditionnement à l'effort, travail de mobilité, posture et endurance, appropriation de l'activité physique, régulation tonique, et gestion des émotions
effet bénéfique aspécifique sur les aspects cognitifs (plainte/troubles objectifs)

Stade tardif (>18 mois)

Exemple :

Prise en charge individuelle et groupale pluridisciplinaire (ergothérapeute, enseignant d'activité physique adaptée, neuropsychologue et médecin de médecine physique et de réadaptation)

Objectifs : remédiation cognitive axée sur l'attention et la mémoire, métacognition avec prise de conscience de ses aptitudes en termes de fonctions cognitives et de relations interpersonnelles, et mises en situation pour faciliter l'apprentissage et l'intégration de l'information dans le quotidien

La prise en charge des troubles cognitifs (4)

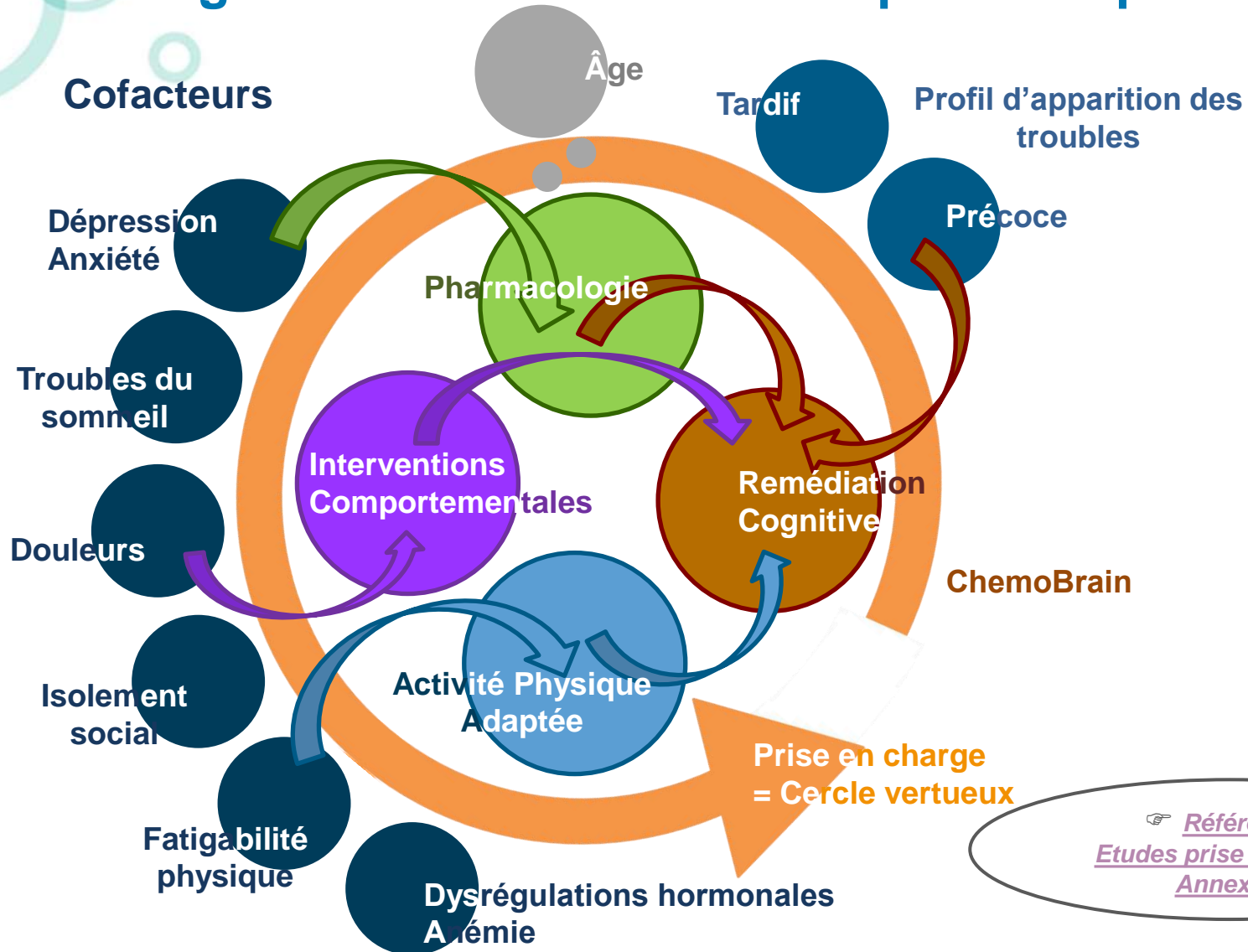
Quelle(s) proposition(s) ?

- Il est crucial de poursuivre **l'élaboration et le développement de programmes de remédiation** cognitive adaptés permettant de :
 - cibler de façon spécifique les fonctions cognitives altérées des patients
 - mais également promouvoir les aspects de métacognition et la mise en place de stratégies compensatoires efficaces

tout en tenant compte des **multiples cofacteurs associés** potentiels comme la fatigue, les troubles du sommeil ou anxio-dépressifs.

- Un effet complémentaire pourrait être attendu de l'association de différentes stratégies thérapeutiques, sous différentes formes (par exemple : approche pharmacologique et exercice physique, entraînement cognitif et activité physique, programmes multimodaux, etc.)
idéalement sous la forme de **programmes multimodaux et pluridisciplinaire**, associant activités individuelles et groupales.
- La prise en compte du **timing** dans le parcours de soins et des symptômes associés permettrait également de moduler de façon pertinente la nature et le contenu des propositions thérapeutiques.

Programmes multimodaux et pluridisciplinaires



➔ Références
Etudes prise en charge
Annexe 4

Lexique (1)

Chemobrain : déficit cognitif pendant ou après chimiothérapie au cours de la prise en charge d'un cancer non cérébral.

On parle également de chemofog / chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI) / chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI).

Fonctions exécutives

Fonctions supérieures, intégratrices, recouvrant l'ensemble des processus cognitifs nécessaires à la réalisation de tâches complexes.

Ensemble de **processus cognitifs de haut niveau**

- permettant, à chaque instant, de faire évoluer le traitement de l'information en fonction des objectifs actualisés,
- nécessaires pour la **planification**, l'**organisation**, l'**élaboration de stratégies**, l'**engagement** et le **maintien** de l'attention, le **rappel des détails**, et la **gestion du temps et de l'espace**
- en charge le **comportement orienté vers un but** (*Tacconnat, 2013*). Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques. In Psychologie Française.)

Ces fonctions regroupent :

- La **Flexibilité mentale** : Capacité de passer d'une tâche ou d'une opération cognitive à une autre, de modifier sa stratégie mentale (*Collette, 2006*). Elle sollicite des capacités de désengagement d'une tâche pour se réengager dans une autre.
- La **Mise à jour** : Fonction qui permet la modification du contenu sur la base de l'information entrante plus récente (*Miyake, 2000; Shimamura, 2000*).
- L'**Inhibition** : Mécanismes permettant la suppression des cognitions et des actions inappropriées ainsi que la résistance aux interférences de l'information non pertinente (*Bjorklund, 1995*).
En outre, l'inhibition est importante dans l'intelligence, la mémoire et l'attention et elle est liée à la compétence sociale et la régulation émotionnelle (*Urban, 2011*).

Lexique (2)

La mémoire

Premier modèle de la mémoire : *Atkinson, 1968*

- Mémoire sensorielle (inconsciente à très court terme)
- Mémoire à court terme
- Mémoire à long terme

La **Mémoire à court terme** (MCT) a évolué vers la notion de **Mémoire de travail** (MDT) : (*Baddeley, 1986*)

Système de capacité limitée permettant le **maintien temporaire et la manipulation mentale simultanée d'informations**

Elle permet donc de stocker et de manipuler des informations pendant de courtes périodes lors de la réalisation d'une activité. C'est une mémoire active sollicitée lors de la recherche d'information, de raisonnements, de la compréhension à la lecture.

La MDT repose sur deux systèmes de stockage différents : la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et sous la supervision de l'administrateur central lequel coordonne le stockage et le traitement des informations.

Le tampon épisodique permet aux informations contenues en MDT de passer en MLT et inversement.

Cette mémoire fait appel à des fonctions supérieures selon les exigences des tâches à réaliser :

- La mise à jour de la mémoire de travail s'effectue en rejetant des informations anciennes, en réordonnant les items et en intégrant de nouvelles informations (*Berger, 1999*).
- La résistance à l'interférence qui permet l'inhibition des sources de distraction ou des automatismes dans une situation nouvelle.
- La gestion de la double-tâche de façon à répartir de manière flexible notre attention entre les différentes tâches à réaliser.

La **Mémoire à Long Terme** (MLT)

Mémoire explicite et déclarative :

- Mémoire épisodique : des événements inscrits dans un contexte spatial et temporel précis.
- Mémoire sémantique : des connaissances générales.

Mémoire implicite :

- Mémoire procédurale, perceptive, mémoire des habitudes, de la sensibilisation et des conditionnements.

Lexique (3)

Système attentionnel :

Ensemble des processus psychologiques et cognitifs de sélection d'informations conduisant au traitement cognitif de stimuli ou éléments de pensée, permettant de cibler les plus pertinents au détriment des autres (*Harris, 2011*) et reposant sur les modalités sensorielles visuelles et auditives.

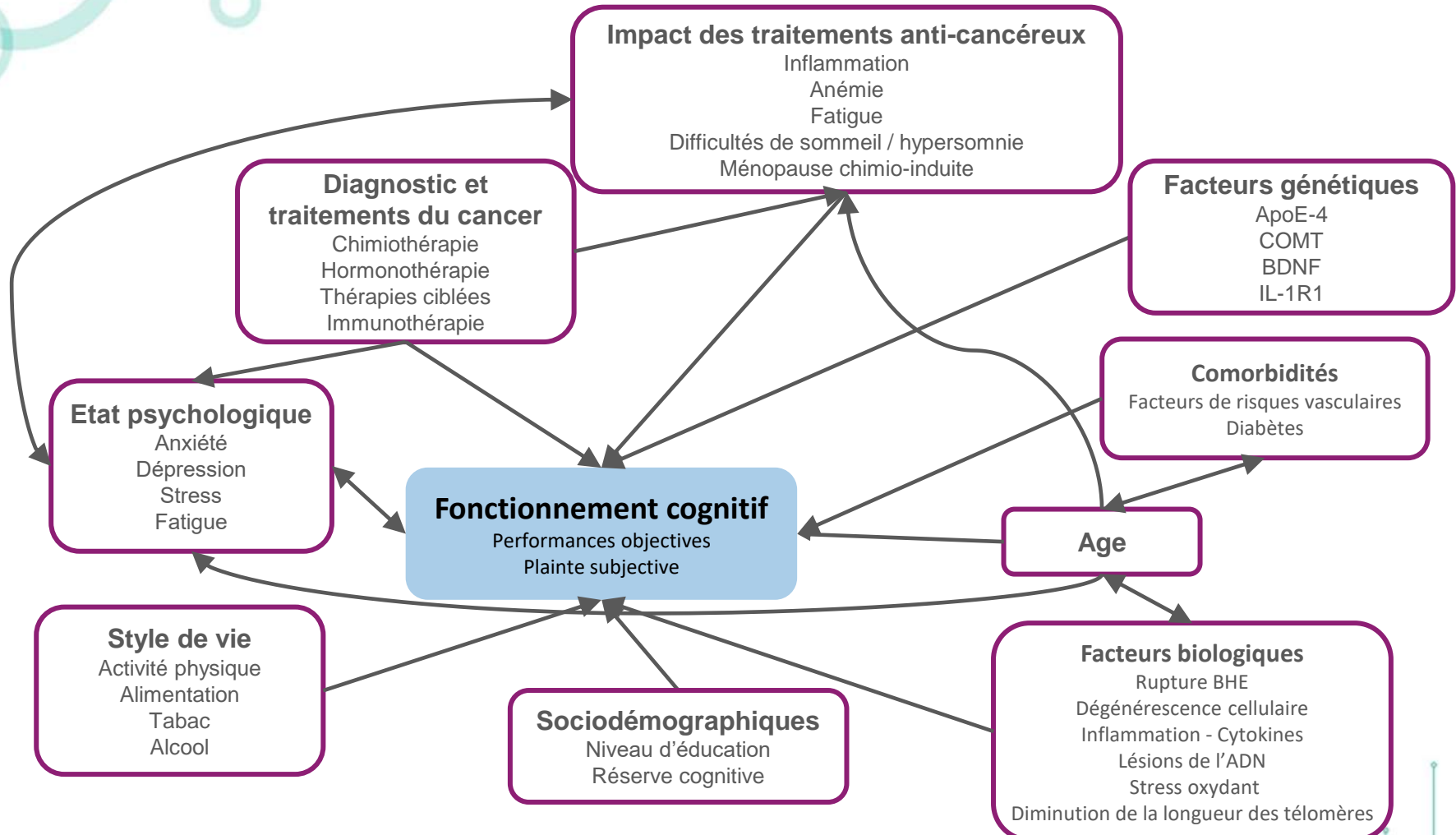
Les différentes composantes attentionnelles :

- L'**attention sélective** qui permet de favoriser le traitement d'un stimulus ou d'une de ses caractéristiques tout en inhibant les éléments distracteurs comme dans l'effet « Cocktail party » (*Bronkhorst, 2015*).
- L'**attention divisée** ou **attention partagée** permet les traitements de deux ou plusieurs informations pertinentes simultanément comme dans le cas de la conduite automobile où l'on porte l'attention sur l'environnement et une discussion avec les passagers (*Van Zomeren 1994*).
- L'**attention soutenue** permet le maintien d'un niveau d'efficiace élevé et stable au cours d'une activité cognitive sur une période longue de plusieurs minutes (*Seron, 2000*).
- On parle également de la composante « **attention spatiale** », notamment visuo-spatiale laquelle oriente nos ressources attentionnelles dans le champ visuel (*Gainotti, 1986*). Elle est souvent associée aux trois composantes : sélective divisée et soutenue.

Annexes

Annexe 1 : Mécanismes (1)

Mécanismes explicatifs des troubles cognitifs en oncologie : de nombreux facteurs

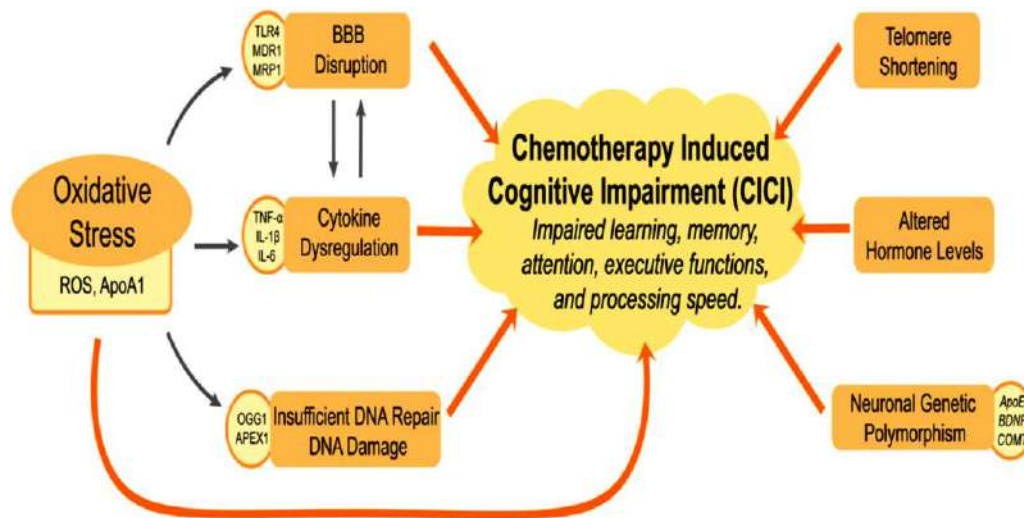


BHE : Barrière Hémato-Encéphalique, ApoE : Apolipoprotéine E, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, COMT : catechol-O-methyltransferase, IL1-R1 : interleukin-1-receptor1

Annexe 1 : Mécanismes (2)

Chimiothérapie (1)

- Certaines CT induisent une perméabilité de la BHE et une vulnérabilité cérébrale : augmentation de la mort cellulaire et diminution de la division des cellules progénitrices
- Altération de l'ADN et déficits de réparation de l'ADN
- Accélération du raccourcissement des télomères des cellules gliales
- Stress oxydatif (et altérations mitochondriales) et cytokines pro-inflammatoires (génération de ROS)
- Prédilections génétiques (APOE e4 + brain-derived neurotrophic factor (BDNF) et catechol-O-methyltransferase (COMT))
- Modifications des niveaux hormonaux : œstrogène, progestérone et testostérone



Synthèse des mécanismes directs et indirects, agissant en interaction, potentiellement impliqués dans le *chemofog*.

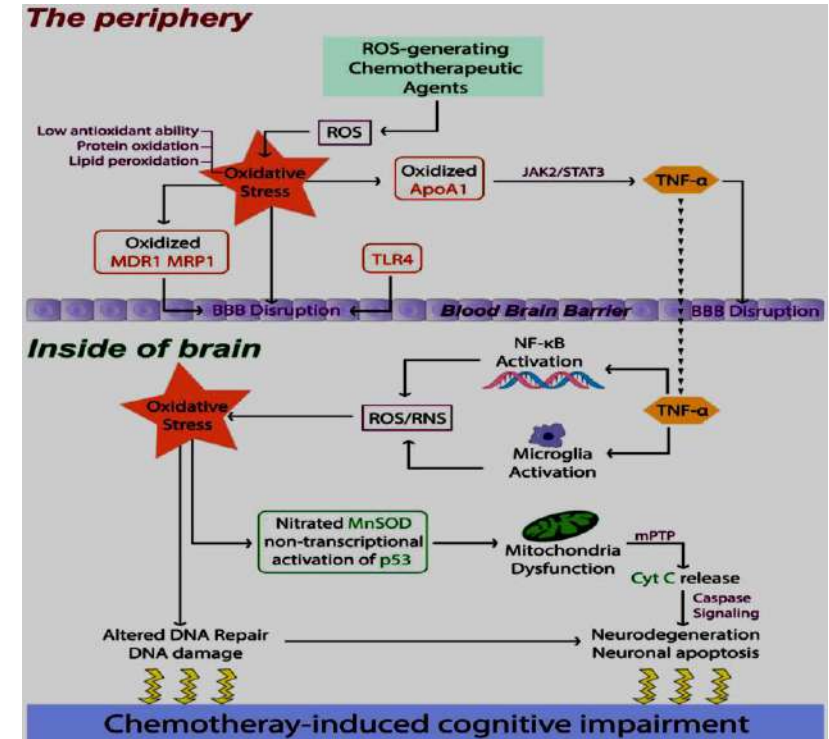
D'après Xiaojia, 2019

Annexe 1 : Mécanismes (3)

Chimiothérapie (2)

- Activation de la microglie et gliose
- Mort d'oligodendrocytes/et de leurs cellules progénitrices ou diminution de leur capacité de se diviser (= démyélinisation)
- Diminution de la neurogenèse hippocampique en réduisant la prolifération cellulaire dans la zone sous granulaire (SGZ)
- Altération de la morphologie de la substance blanche avec diminution de cellules gliales notamment les oligodendrocytes

→ la démyélinisation, la gliose et la leucoencéphalopathie pendant ou après la CT sont associées à des modifications dans la vitesse de traitement et le QI



D'après Xiaojia, 2019

Mécanismes supposés du chemofog par le stress oxydatif.

Les traitements anti-cancer conduisent à l'augmentation de la concentration de TNF- α (par l'oxydation de protéine et la peroxydation des lipides). TNF- α traverse la BHE par les endocytoses à récepteur ou par la BHE altérée par le stress oxydatif (notamment par l'activation des TLR4).

Une fois TNF- α dans le cerveau, la réponse immunitaire locale est déclenchée par l'activation de la microglie et de NF- κ B, déclenchant ROS/RNS menant au stress oxydatif.

Le stress oxydatif conduit à (i) l'altération des systèmes de réparation de l'ADN et mène à la dégénérescence neuronale et (ii) la nitration de MnSOD et l'inhibition de la transcription de p53 qui entraînent une dysfonction des mitochondries ; ouvrant les pores de transition de perméabilité (mPTP) et conduisant à l'apoptose via les caspases.

Les troubles cognitifs apparaissent suite à la dégénérescence et à la mort neuronales.

Annexe 1 : Mécanismes (4)

Hormones

- Les récepteurs aux hormones stéroïdes (notamment œstrogène et androgène) sont largement distribués dans le cerveau
→ elles peuvent agir directement sur les sites des récepteurs ou secondairement via des systèmes de second messenger (*Wu, 2017*).
- Les hormones stéroïdes sont impliquées dans la croissance des neurites, la myélinisation et l'organisation des connexions par la croissance synaptique et la formation des dendrites (*Ottowitz, 2008*)
→ L'administration d'œstrogène pendant 24 heures augmente la connectivité entre l'hippocampe et le cortex préfrontal (CPF), entre l'amygdale et le CPF qui sont des structures impliquées dans les processus cognitifs et émotionnels.
- Les récepteurs au cortisol sont présents dans le système limbique (hippocampe, hypothalamus, amygdale) et dans les régions impliquées dans les fonctions exécutives comme le CPF et le cortex cingulaire antérieur.
→ L'impact du cortisol sur les fonctions cognitives est variable : effets négatifs sur la vitesse de traitement et sur les fonctions exécutives ; effets positifs sur la mémoire visuo-spatiale et le contrôle inhibiteur. L'augmentation du cortisol (liée au stress ou adjonction thérapeutique) améliorerait la consolidation mnésique mais détériorerait le processus de récupération. Les effets du cortisol seraient liés à la dose et à la persistance (*Ebner, 2014*).

Annexe 1 : Mécanismes (5)

Immunothérapie (IT)

Checkpoint Inhibitors

- Inflammation chronique de l'hypophyse = troubles endocriniens pouvant se manifester par des troubles thymiques et cognitifs
- Effet abscopal de la radiothérapie (non cérébrale) combinée à l'IT
- Radionécrose possible si radiothérapie cérébrale combinée à l'IT

(Joly, 2019)

CAR T-cells

- Invasion des CAR T-cells au niveau cérébral et décharge massive de cytokines = lésions vasculaires et nécrose
- Activation de la microglie

Antiangiogéniques

- Facteurs angiogéniques, spécifiquement VEGF sont impliqués dans la neurogenèse, la neuroprotection et les pathologies vasculaires.
- L'expression de VEGF dans l'hippocampe est un médiateur des effets de l'environnement sur la neurogenèse et la cognition

(Mulder, 2014)

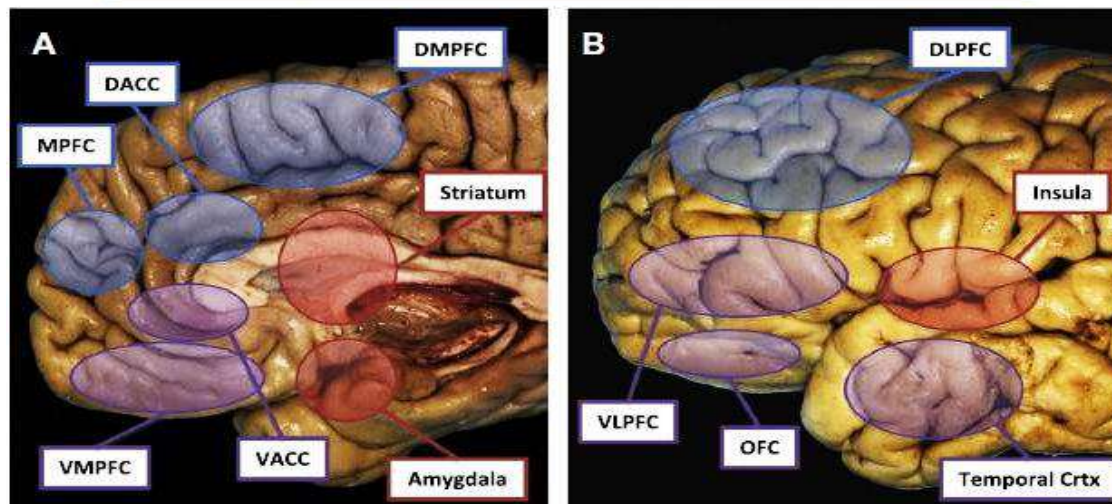
Annexe 1 : Mécanismes (6)

Stress et altérations thymiques (1)

- Les régions ventrales du CPF et le système limbique (aspects neurovégétatifs et neuroendocrines de la dépression) sont suractivées, associées à des régions du CPF dorsal sous-activées (aspects cognitifs tels l'attention, la mémoire de travail et les fonctions exécutives) → défaut de contrôle cognitif des émotions

Cognitive Control Regions: Deficient or Inefficient Functioning Hypothesized in Depression

- Impaired working memory, concentration, executive function
- Decreased cognitive control of emotion



Emotion Generation Regions: Overactivity or Increased Responsiveness Hypothesized in Depression

- Increased negative emotion appraisal
- Increased reactivity to threat, heightened anxiety

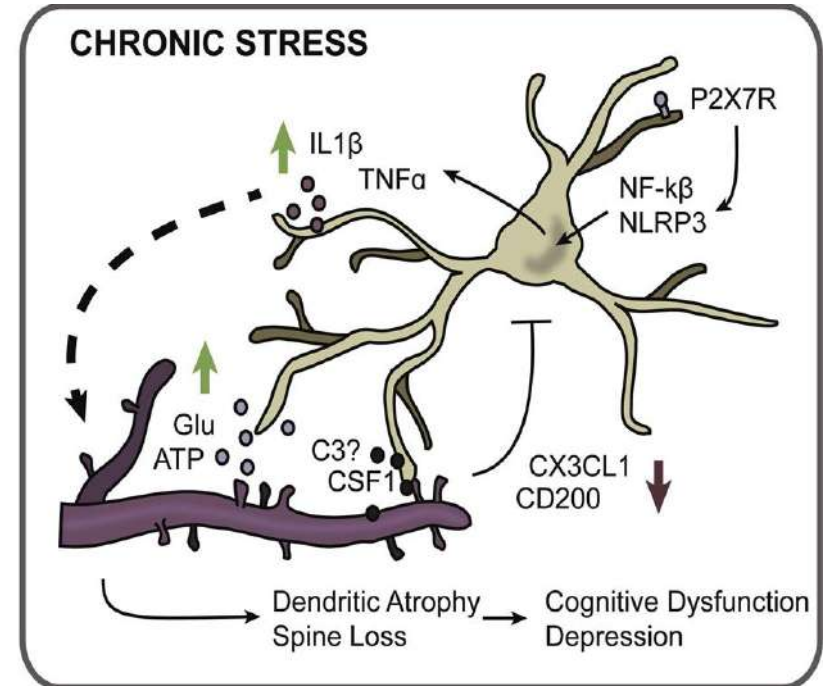
D'après Murrough, 2011

DACC : cortex cingulaire antérieur dorsal
 MPFC : cortex préfrontal médian
 VMPFC : cortex préfrontal ventromédian
 DMPFC : cortex préfrontal dorsomédian
 VACC : cortex cingulaire antérieur ventral
 DLPFC : cortex préfrontal dorsolatéral
 VLPFC : cortex préfrontal ventrolatéral
 OFC : cortex orbito-frontal

Annexe 1 : Mécanismes (7)

Stress et altérations thymiques (2)

- La dépression est associée à de plus grandes concentrations de cytokines pro-inflammatoires TNF- α et d'IL-1 β et IL-6
→ réponse inflammatoire associée à une augmentation des niveaux de glutamate et une réduction des niveaux de GABA dans le CPF médian (CPFm) et l'hippocampe
- Le stress modifie la morphologie de la microglie en augmentant la ramification et la longueur des branches dans le CPFm qui est associée à des déficits en mémoire de travail et des comportements dépressifs
- Le stress augmente l'interaction microglie-neurones et la disparition des structures pré et post-synaptiques dans le CPFm et l'hippocampe
→ les actions de la microglie réduisent la plasticité dans ces régions et entraînent des comportements de type dépressifs
- Connectivités cérébrales modifiées (amygdale droit et hippocampe gauche) chez les patients dépressifs, pouvant expliquer les troubles cognitifs



D'après Bollinger, 2019

IL : Interleukine
 TNF- α : Tumor Necrosis Factor
 P2X : purinoceptor
 NF-k β : Nuclear Factor kappa-beta
 NLRP3 : Nucleotide-binding oligomerization domain like-receptor
 CX3CL1 : fractalkine
 CD200 : cluster de différenciation 200
 CSF 1 : colony-stimulating factor 1 receptor
 Glu : Glutamate
 ATP : adénosine triphosphate

Annexe 2 : Données de neuroimagerie (1)

Quel impact des traitements sur la structure du cerveau ?

- Que révèlent les travaux d'imagerie structurale (IRM-VBM, DTI, DBM) ?
- Des travaux de neuroimagerie essentiellement sur l'impact de la **chimiothérapie**

- **Une réduction du volume de substance grise** dans le cortex préfrontal et temporal moyen entre avant et un mois après chimiothérapie.
- Récupération partielle dans certaines régions un an après chimiothérapie (McDonald, 2010 ; Lepage, 2014 ; Perrier, 2018).
- 20 ans après la fin du traitement : atrophie corticale globale de patientes âgées en rémission, comparable à un processus de vieillissement accéléré de 4 années (Koppelmans, 2012).

- **Des anomalies de la substance blanche (SB)**, notamment au niveau du faisceau longitudinal supérieur, quelques mois après chimiothérapie vs avant (Deprez, 2013; Menning, 2018 ; Blommaert, 2019).
- Récupération de l'intégrité de la SB rapportée plusieurs années après chimiothérapie (Billie, 2018). *D'autres études doivent confirmer ce résultat.*

Annexe 2 : Données de neuroimagerie (2)

Quel impact des traitements sur le fonctionnement du cerveau ?

- Que révèlent les travaux d'imagerie fonctionnelle (TEP, IRMf) ?
- Des travaux de neuroimagerie essentiellement sur l'impact de la **chimiothérapie**

LE FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL PENDANT LA RÉALISATION D'UNE TÂCHE COGNITIVE

- Des **hyperactivations** (activations plus importantes que les témoins) dans les régions frontales et pariétales quelques mois ou années après traitement...
 - ... pendant la réalisation d'épreuves de mémoire ou exécutives **réussies**.
 - ces hyperactivations sont associées à une fatigue et une plainte cognitive accrues.
 - hypothèse d'un **mécanisme de compensation** (e.g. *Ferguson 2007 ; McDonald, 2012 ; Deprez, 2014 ; Menning, 2017*).
- Des **baisses d'activation** sont parfois observées, notamment après chimiothérapie à forte dose, même 10 ans après, pendant des épreuves **non réussies** (de *Ruiter, 2011 ; Kesler, 2014*).

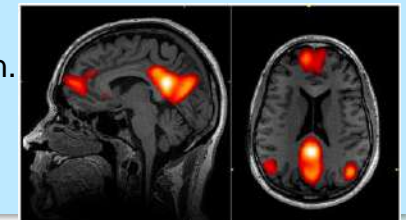
LE FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL AU REPOS

- Des altérations de régions du **réseau par défaut***
 - Des **anomalies de connectivité** :
 - baisse de connectivité au sein du réseau par défaut
 - hyperconnectivité hippocampo-corticale
- (e.g., *Kesler, 2013 ; Apple, 2018*)

* Le réseau par défaut... de quoi s'agit-il ?

Réseau composé de régions s'activant spontanément quand le sujet est à l'état de repos (non engagé dans une activité cognitive orientée vers un but précis).

Normalement, ces régions se désactivent quand le sujet passe de l'état de repos à la réalisation d'une tâche, plus couteuse cognitivement ; on parle de désactivation ou déactivation.




Régions du réseau par défaut

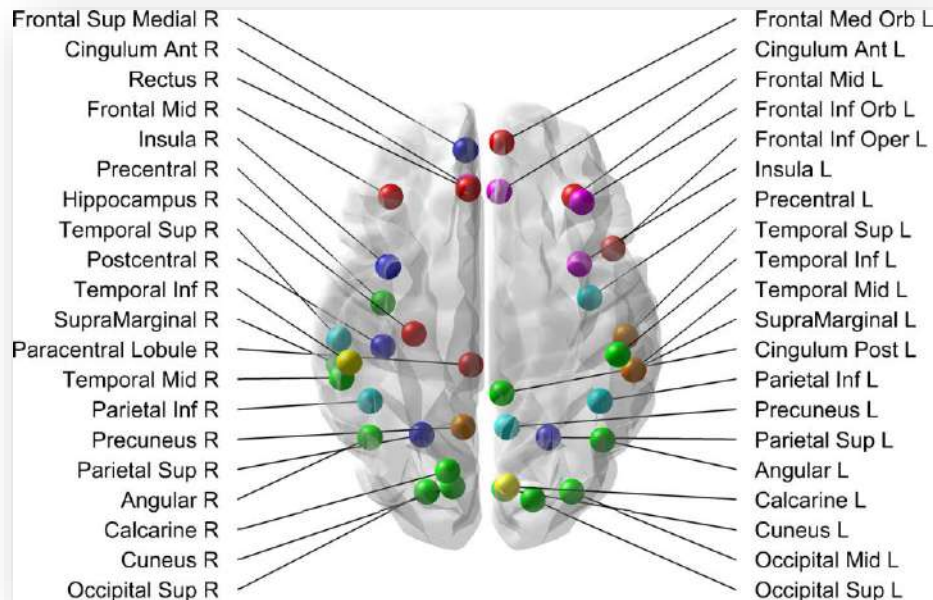
Source : [Wikimedia Commons](#)

Annexe 2 : Données de neuroimagerie (3)

Quel impact des traitements sur la structure et le fonctionnement du cerveau ?

- Des travaux de neuroimagerie centrés sur l'impact de la chimiothérapie
- Des diminutions globales et locales du volume de substance grise
- Des altérations de l'intégrité de la substance blanche
- Des dysfonctionnements au repos et au cours d'une tâche
- Ces altérations cérébrales sont souvent subtiles mais étendues (*cf schéma ci-dessous*)
- Des récupérations partielles sont souvent observées plusieurs mois ou années après l'arrêt des traitements
-  De nombreux travaux cités ont inclus des patients recevant une thérapie endocrinienne, ce qui pourrait avoir un impact sur les modifications

Cette question est à l'heure actuelle très peu documentée malgré certaines observations (*Eberling, 2004 ; Duivon, 2018*)



Source : *Li, 2018*

Régions cérébrales altérées sur le plan structural (rouge), de la perfusion (vert), de l'activation (bleu) après CT
D'autres régions cérébrales sont altérées quelle que soit la modalité (autres couleurs)

Annexe 3 : Détection : proposition d'une checklist standardisée

FACT Cog, HAD, MOCA, SDMT

FACT-Cog

Nom : _____ Prénom: _____ Date: ___/___/_____

Vous trouverez ci-dessous une liste de commentaires que d'autres personnes ayant votre problème de santé spécifique ont jugés importants. **Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.**

		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
DÉFICIENCES COGNITIVES PERÇUES PAR LE (LA) PATIENT(E)						
CogA1	J'ai eu du mal à construire mes pensées.....	0	1	2	3	4
CogA3	Ma pensée a été lente	0	1	2	3	4
CogC7	J'ai eu du mal à me concentrer.....	0	1	2	3	4
CogM9	J'ai eu du mal à trouver mon chemin pour me rendre dans un endroit familier	0	1	2	3	4
CogM10	J'ai eu du mal à me souvenir de l'endroit où j'avais mis des choses, comme mes clés ou mon portefeuille	0	1	2	3	4
CogM12	J'ai eu du mal à me souvenir d'informations nouvelles, comme des numéros de téléphone ou des instructions simples.....	0	1	2	3	4

Extrait FACT-Cog

KEY

⊂	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋
1	2	3	4	5	6	7	8	9	

⊂	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋						

Extrait SDMT

Copyright AFSOS, version validée du 09/10/2020

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Version 7.1 FRANÇAIS

NOM : _____
Scolarité : _____
Sexe : _____
Date de naissance : _____
DATE : _____

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF	Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)	POINTS
			[] / 5
	[]	[] Contour [] Chiffres [] Aiguilles	

Extrait MOCA

Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Jamais 0
- Rarement 1
- Souvent 2
- Très souvent 3

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

Extrait HAD

Annexe 4 : La prise en charge des troubles cognitifs : un aperçu des études cliniques

Tableau 1. Études cliniques impliquant des patients avec cancer traités par thérapies systémiques et portant sur des symptômes cognitifs subjectifs et/ou des tests neuropsychologiques.

Interventions pharmacologiques	Exercices physiques	Interventions comportementales spécifiques	Interventions comportementales centrées sur la cognition
<p><i>EPO</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • O'Shaughnessy et al. (2005) [42] • Mar Fan et al. (2009) [43] 	<p><i>Activité physique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miki et al. (2014) [50] • Galiano-Castillo et al. (2017) [51] • Campbell et al. (2018) [52] • Hartman et al. (2018) [36] 	<p><i>Méditation/Acupuncture</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Johnston et al. (2011) [38] • Milbury et al. (2013) [60] • Johns et al. (2016) [61] 	<p><i>Entraînement cognitif</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poppelreuter et al. (2009) [62] • Von Ah et al. (2012) [39] • Kesler et al. (2013) [63] • Alvarez et al. (2013) [64] • Damholdt et al. (2016) [65] • Bray et al. (2017) [66]
<p><i>Méthylphénidate</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mar Fan et al. (2008) [44] • Lower et al. (2009) [45] 	<p><i>Q-gong/Tai chi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reid-Armdt et al. (2012) [53] • Oh et al. (2012) [54] • Larkey et al. (2016) [55] 		<p><i>Remédiation cognitive/Stratégies adaptatives</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ferguson et al. (2007) [67] • Dolbeault et al. (2009) [68] • Poppelreuter et al. (2009) [62] • Ferguson et al. (2012) [69] • Cherrier et al. (2013) [70] • King et Green (2015) [40] • Ercoli et al. (2015) [41] • Ferguson et al. (2016) [71] • Becker et al. (2017) [72] • Park et al. (2017) [73] • Green et al. (2018) [74] • Mihuta et al. (2018) [75]
<p><i>Modafinil</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohli et al. (2009) [46] • Lundorff et al. (2009) [47] 	<p><i>Yoga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Culos-Reed et al. (2006) [56] • Vadiraja et al. (2009) [57] • Galantino et al. (2012) [58] • Derry et al. (2015) [59] • Janelins et al. (2016) [35] 		
<p><i>Donépézil</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lawrence et al. (2016) [48] 			
<p><i>Ginkgo biloba</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Barton et al. (2013) [49] 			

Jacquin-Courtois Reilly, 2019

Références bibliographiques

Ahles TA, Root JC, Ryan EL.

Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science.

[Journal of Clinical Oncology 2012 ; 30 : 3675-86.](#)

Allan Butterfield D.

The 2013 Discovery Award from the Society for Free Radical Biology and Medicine: Selected Discoveries from the Butterfield Laboratory of Oxidative Stress and Its Sequelae in Brain in Cognitive Disorders Exemplified by Alzheimer Disease and Chemotherapy Induced Cognitive Impairment

[Free Radic Biol Med. 2014 ; 74: 157-174.](#)

Apple AC, Schroeder MP, Ryals AJ, Wagner LI et al.

Hippocampal functional connectivity is related to self-reported cognitive concerns in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy.

[Neuroimage Clin. 2018;20:110-118.](#)

Billiet T, Emsell L, Vandenbulcke M, Peeters R et al.

Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors?

[Brain Imaging Behav. 2018 12:64-77.](#)

Bjorklund D, Harnishfeger, K. (1995).

The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior. In D.F.N. & B.C.J. (Eds). Interference and inhibition in cognition.

[San Diego: 1995, Academic Press \(p. 142-169\)](#)

Blommaert J, Schroyen G, Vandenbulcke M, Radwan A et al.

Age-dependent brain volume and neuropsychological changes after chemotherapy in breast cancer patients.

[Hum Brain Mapp. 2019;40:4994-5010.](#)

Bower J. E.

Behavioral symptoms in breast cancer patients and survivors.

[J Clin Oncol. 2008;26, 768-777.](#)

Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK.

Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response.

[*J Cancer Surviv* 2009 ; 3 : 223-32.](#)

Bronkhorst A. W.

The cocktail-party problem revisited : Early processing and selection of multi-talker speech.

[*Attent Percept, Psychophys*, 2015. 77, 1465-1487.](#)

Campbell, K. L., J. W. Y. Kam, S. E. Neil-Sztramko, T. Liu Ambrose et al.

« Effect of Aerobic Exercise on Cancer-Associated Cognitive Impairment: A Proof-of-Concept RCT ».

[*PsychoOncology*. 2018. 27 : 53-60.](#)

Cheung YT, Shwe M, Tan YP, Fan G et al.

A Cognitive changes in multiethnic Asian breast cancer patient: a focus group study.

[*Ann Oncol*. 2012. 23: 2547–2552.](#)

Collette, F., Hogge, M., Van der Linden, M.

Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging.

[*Neuroscience*. 2006.139, 209-221.](#)

Cunningham RS.

Anemia in the oncology patient: cognitive function and cancer.

[*Cancer Nurs*: 2003; 26:38S-42S.](#)

De Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ et al.

Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer.

[*Hum Brain Mapp* 2011 ; 32 : 1206-19.](#)

Deprez S, Billiet T, Sunaert S, Leemans A.

Diffusion tensor MRI of chemotherapy-induced cognitive impairment in non-CNS cancer patients: a review.

Brain Imaging Behav. 2013 Dec;7(4):409-35. doi: 10.1007/s11682-012-9220-1. Review.

Deprez S, Vandebulcke M, Peeters R, Emsell L et al.

Longitudinal assessment of chemotherapy-induced alterations in brain activation during multitasking and its relation with cognitive complaints.

[J Clin Oncol. 2014 ;32:2031-8.](#)

Dos Santos M, Lange M, Gervais R, Clarisse B et al.

Impact of anxio-depressive symptoms and cognitive function on oral anticancer therapies adherence.

[Support Care Cancer 2019. 27; 3573-3581.](#)

Duivon M, Perrier J, Joly F, Licaj I et al.

Impact of breast cancer on prospective memory functioning assessed by virtual reality and influence of sleep quality and hormonal therapy: PROSOM-K study.

[BMC Cancer. 2018 ;18:866.](#)

Eberling JL, Wu C, Tong-Turnbeaugh R, Jagust WJ.

Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function.

[Neuroimage. 2004 ;21:364-71.](#)

Ebner Natalie C, Kamin Hayley, Diaz Vanessa, Cohen Ronald A et al.

Hormones as “difference makers” in cognitive and socioemotional aging processes.

[Front Psychol 2014; 5 :1595](#)

Ferguson, Robert J., Brenna C. McDonald, Andrew J. Saykin, et Tim A. Ahles.

« Brain Structure and Function Differences in Monozygotic Twins: Possible Effects of Breast Cancer Chemotherapy ».

[J Clin Oncol.2007;25: 3866-70.](#)

Ferguson, Robert J., Brenna C. McDonald et al.

« Development of CBT for Chemotherapy-Related Cognitive Change: Results of a Waitlist Control Trial ».

[Psycho-Oncology. 2012; 21: 176-86.](#)

Ferguson, R. J., Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C et al.

Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change.

[Psycho-Oncology. 2007; 16 : 772-777.](#)

Gainotti, G., D'Erme, P., Monteleone, D., Silveri, M. C.

Mechanisms of unilateral spatial neglect in relation to laterality of cerebral lesions.

[Brain. 1986; 109: 599-612](#)

Ganz PA.

« Doctor, Will the Treatment You Are Recommending Cause Chemobrain? »

[J Clin Oncol. 2012; 30 : 229-31.](#)

Gehring K, JA Roukema, MM Sitskoorn.

« Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer ».

[Expert Rev Anticancer Ther. 2012; 12: 255-69.](#)

Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, Small BJ et al.

Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison.

[J Clin Oncol 2015 ; 33 : 2021-7.](#)

Iconomou G, Koutras A, Karaivazoglou K, Kallioliass GD et al.

Effect of epoetin alpha therapy on cognitive function in anaemic patients with solid tumours undergoing chemotherapy.

[Eur J Cancer Care. 2008 ;17:535-41.](#)

Joly F, Castel H, Tron L, Lange M et al.

Potential Effect of Immunotherapy Agents on Cognitive Function in Cancer Patients.

[J Natl Cancer Inst . 2020; 112: 123-127](#)

Joly F, Giffard B, Rigal O, de Ruyter MB et al.

Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012.

[J Pain Symptom Manage 2015 ; 50 : 830-41.](#)

Joly F, Heutte N, Duclos B, Noal S et al.

Prospective evaluation of the impact of antiangiogenic treatment on cognitive functions in metastatic renal cancer.

[Eur Urol Focus 2016 ; 15 : 642-9](#)

Kesler, Shelli, S. M. Hadi Hosseini, Charles Heckler, Michelle Janelsins et al.

« Cognitive Training for Improving Executive Function in Chemotherapy-Treated Breast Cancer Survivors ».

[Clin Breast Cancer. 2013; 13 : 299-306.](#)

Kesler SR, Wefel JS, Hosseini SM, Cheung M et al.

Default mode network connectivity distinguishes chemotherapy-treated breast cancer survivors from controls.

[Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:11600-5.](#)

Kesler SR.

Default mode network as a potential biomarker of chemotherapy-related brain injury.

[Neurobiol Aging. 2014;35 Suppl 2:S11-9.](#)

Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C et al.

Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy.

[J Clin Oncol. 2012 ; 30 :1080-6.](#)

Koppelmans V, de Ruiter MB, van der Lijn F, Boogerd W et al.

Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy.

[Breast Cancer Res Treat 2012 ; 132 : 1099-106.](#)

Laack, N. N., Pugh, S. L., Brown, P. D., Fox, S., Wefel, et al.

The association of health-related quality of life and cognitive function in patients receiving memantine for the prevention of cognitive dysfunction during whole-brain radiotherapy.

[NeuroOncol Pract. 2019; 6 : 274-282.](#)

Lange M, Rigal O, Clarisse B, Giffard B, et al.

Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: A new challenge for oncologists.

[Cancer Treat Rev 2014 ; 40 : 810-7.](#)

Lepage C, Smith AM, Moreau J, Barlow-Krelina E et al.

A prospective study of grey matter and cognitive function alterations in chemotherapy-treated breast cancer patients.

[Springerplus. 2014;3:444.](#)

Li, J., Bentzen, S. M., Li, J., Renschler, M., Mehta, M. P.

Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis.

[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 71, 64-70.](#)

Lange M, Heutte N, Rigal O, Noal S et al.

Decline in cognitive functions in elderly early-stage breast cancer patients after adjuvant treatment.

[Oncologist 2016 ; 21 :1337-48.](#)

Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T et al.

Cancer Related Cognitive Impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors.

[Ann Oncol.2019; 30 : 1925-1940.](#)

Lange M, Licaj I, Clarisse B, Humbert X et al.

Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey.

[Cancer Med. 2019 ; 8 : 2654-2663.](#)

Li M, Caeyenberghs K.

Longitudinal assessment of chemotherapy-induced changes in brain and cognitive functioning: A systematic review.

[Neurosci Biobehav Rev 2018 ; 92 : 304–317.](#)

Mandelblatt JS, Small BJ, Luta G, Hurria A et al.

Cancer-Related Cognitive Outcomes Among Older Breast Cancer Survivors in the Thinking and Living With Cancer Study.

[J Clin Oncol 2018 ; 36 : JCO1800140.](#)

Mancuso A, Migliorino M, De Santis S, Saponiero A et al.

Correlation between anemia and functional/cognitive capacity in elderly lung cancer patients treated with chemotherapy.

[Ann Oncol 2006 ; 17 : 146–150.](#)

Martin, Mike, Linda Clare, Anne Mareike Altgassen, Michelle H. Cameron et al.

« Cognition-based Interventions for Healthy Older People and People with Mild Cognitive Impairment ».

[Cochrane Database Syst Rev. 2011 : CD006220](#)

Matsuda T.

Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients--evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms.

[Breast Cancer. 2005; 12:279-87.](#)

Matsos A, Loomes M, Zhou I, Macmillan E et al.

Chemotherapy-induced cognitive impairments : White matter pathologies;

[Cancer Treat Rev. 2017 ; 61 : 6–14.](#)

McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD et al.

Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study.

[Breast Cancer Res Treat. 2010;123:819-28.](#)

McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD et al.

Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study.

[J Clin Oncol. 2012;30: 2500-8.](#)

McGinnis GJ, Friedman D, Young KH, Torres ER et al.

Neuroinflammatory and cognitive consequences of combined radiation and immunotherapy in a novel preclinical model.

[Oncotarget. 2017 ; 8 : 9155-73.](#)

Menning S, de Ruiter MB, Veltman DJ, Boogerd W et al.

Changes in brain activation in breast cancer patients depend on cognitive domain and treatment type.

[PLoS One. 2017;12:e0171724.](#)

Menning S, de Ruiter MB, Veltman DJ, Boogerd W et al.

Changes in brain white matter integrity after systemic treatment for breast cancer: a prospective longitudinal study.

[Brain Imaging Behav. 2018;12:324-334.](#)

Meyers CA, Albitar M, Estey E.

Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome.

[Cancer. 2005; 104:788-93.](#)

Milbury, K., A. Chaoul, K. Biegler, T. Wangyal, A et al.

« Tibetan Sound Meditation for Cognitive Dysfunction: Results of a Randomized Controlled Pilot Trial ».

[PsychoOncology. 2013; 22: 2354-63.](#)

Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H. et al.

The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex 'Frontal Lobe' tasks: A latent variable analysis.

[Cogn Psychol, 2000. 41, 49-100.](#)

Myers JS.

Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience.

[Oncol Nurs Forum 2012. 39: E31-40.](#)

Morote J, Tabernero AJ, Alvarez Ossorio JL, Ciria JP et al.

Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogues: A Prospective, Observational, Multicenter Study.

[Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017 ; 98 : 590-4.](#)

Moroni, C., Laurent, B.

Influence de la douleur sur la cognition.

[Psychol Neuro Psychiat Vieil, 2006. 4, 21-30.](#)

Mulder SF, Bertens D, Desar IM, Vissers KC et al.

Impairment of cognitive functioning during Sunitinib or Sorafenib treatment in cancer patients: a cross sectional study.

[BMC Cancer 2014 ; 14 : 219.](#)

Munir F, Burrows J, Yarker J, Kalawsky K.

Women's perceptions of chemotherapy-induced cognitive side effects on work ability: a focus group study.

[J Clin Nurs 2010. 19: 1362-70](#)

Murrough J W, Iacoviello B, Neumeister A et al.

Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies.

[Neurobiol Learn Mem. 2011;96: 553-563](#)

Nieuwenhuijsen K, de Boer A., Spelten E, Sprangers MA et al.

The role of neuropsychological functioning in cancer survivors' return to work one year after diagnosis.

[PsychoOncology 2009 ; 18 : 589-97.](#)

Ottowitz William E, Siedlecki Karen L, Lindquist Martin A, Dougherty Darin D et al.

Evaluation of prefrontal—hippocampal effective connectivity following 24 hours of estrogen infusion : An FDG-PET study

[Psychoneuroendocrinology. 2008; 33 :1419-1425](#)

Peretti CS.

Anxiety and cognition disorders.

[Encephale. 1998;24:256-9](#)

Perrier J, Viard A, Levy C, Morel N et al.

Longitudinal investigation of cognitive deficits in breast cancer patients and their gray matter correlates: impact of education level.

[Brain Imaging Behav. 2020; 14 : 226-241.](#)

Schagen SB, Das E, van Dam FSAM.

The influence of priming and pre-existing knowledge of chemotherapy-associated cognitive complaints on the reporting of such complaints in breast cancer patients.

[Psychooncology. 2009;18:674-8](#)

Scotté F, Cudennec T.

Cognition, chemotherapy, anemia and erythropoietin.

[Soins Gerontol. 2007;66:39-41.](#)

Selamat MH, Loh SY, Machenzie L, Vardy J.

Chemobrain experienced by breast cancer survivors: a meta-ethnography study investigating research and care implications.

[PLoS One. 2014;9 : e1080002](#)

Shimamura, A.

The role of prefrontal cortex in dynamic filtering.

Psychobiology. 2000; 28, 207-218.

Stouten-Kemperman MM, de Ruiter MB, Koppelmans V, Boogerd W et al.

Neurotoxicity in breast cancer survivors ≥ 10 years post-treatment is dependent on treatment type.

[Brain Imaging Behav 2015 ; 9 : 275-84.](#)

Taconnat L, Lemaire P.

Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques.

[In Psychologie Française.2013](#)

Underwood EA, Rochon PA, Moineddin R, Lee PE et al.

Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis.

[Breast Cancer Res Treat 2018 ; 168 : 299-310.](#)

Urban, S.

L'inhibition d'une réponse dominante chez l'enfant: développement et interaction avec les processus émotionnels.

[Thèse de doctorat, 2011.](#)

Von Ah D, Habermann B, Carpenter JS, Schneider BL

Impact of Perceived cognitive impairment in breast cancer survivors.

[Eur J Oncol Nurs 2013 ; 17 : 236-241.](#)

Van der Linden, M., Meulemans, T., Seron, X., Coyette, F. (2000).

L'évaluation des fonctions exécutives. Solal.

[Traite de neuropsychologie clinique, 2000.](#)

Van Zomeren, A. H, Brouwer, W. H. (1994).

Clinical neuropsychology of attention. Oxford University Press.

Wefel JS et al.

Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy.

[Neuropsychol Rev. 2008; 18:121-31.](#)

Weiss MJ.

New insights into erythropoietin and epoetin alfa : mechanisms of action, target tissues, and clinical applications.

[The Oncologist 2003;8\(suppl 3\):18-29](#)

Wigmore Peter.

The Effect of Systemic Chemotherapy on Neurogenesis, Plasticity and Memory.

[Current Topics in Behavioral Neurosciences. 2013; 15: 211–240](#)

Wood SM, Meyers CA, Faderl S, Kantarjian HM et al.

Association of anemia and cognitive dysfunction in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome.

[Am J Hematol, 2011;86:950-2.](#)

Wu Lisa M. and Ali Amidi.

Cognitive Impairment Following Hormone Therapy : Current Opinion of Research in Breast and Prostate Cancer Patients.

[Curr Opin Support Palliat Care. 2017 ; 11: 38–45.](#)

Xiaoja Ren, Diana Boriero, Luksana Chaiswingc, Subbarao Bondadac et al.

Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment (“chemobrain”), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors. BBA –

[Molecular Basis of Disease. 2019; 1865 :1088–1097](#)