

Lille
23 Novembre 2019



COGNITION ET TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES

Walter DAVELUY

Rééducation Neurologique Cérébrolésion – CHU Lille

FAM La Vie Devant Soi / SAMSAH Villeneuve d'Ascq

NEUROTOXICITE COGNITIVE & TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES

- Meilleur pronostic oncologique
 - Effets secondaires à long terme
 - Troubles cognitifs au premier plan et parfois mal connus
 - Études disponibles ++
 - 75% troubles hors cérébral, plus quand SNC (90% EANO)
(*Rosano, Ikram, Ganguli 2016*)
 - → Impact AVQ, participation vie sociale et professionnelle
- Prise en compte incontournable en 2019
- LOCALISATIONS CEREBRALES VS CANCERS hors SNC
Cancer & treatment-related neurocognitive dysfunction CNRD
Cancer Relative Cognitive Impairment CRCI



TUMEURS CEREBRALES

- Causes plurifactorielles :

→ Lésion

→ Traitements oncologiques *Durand et al 2016* :

- Chirurgie (*Habets 2014*) mémoire et exécutifs, en partie focaux et transitoires,
« Prévention » par la chirurgie éveillée, la cartographie fonctionnelle IRM (*Dewitt 2012,...*), extension de l'exérèse / fonctionnel

- Chimiothérapie



TUMEURS CEREBRALES

- Causes plurifactorielles :

→ Traitements oncologiques :

- **Radiothérapie :**

Facteurs : Dose séance / totale , volume , personnels (âge, génétique, comorbidité, chimio,..).

Intérêt épargne hippocampique (irradiation totale métastases) / stéréotaxique

- Troubles précoces aigus (RBHE / œdème) : 50 à 90 % (*Makale 2017*)
mémoire, mémoire de travail (*Welzel 2008*)
- Sub-aigus : premiers mois , idem et attention, vitesse de traitement de l'information (*Froklage 2014, Klein 2015*)
- Tardifs : mois à année, progressif , parfois jusque stade démentiel
- avec modifications neuro-anatomique → Leucoencéphalopathie, atrophie C/SC
- 50% des haut grade à un an, à trois ans pour stéréotaxie sur métastases (*Trifilleti 2015*).

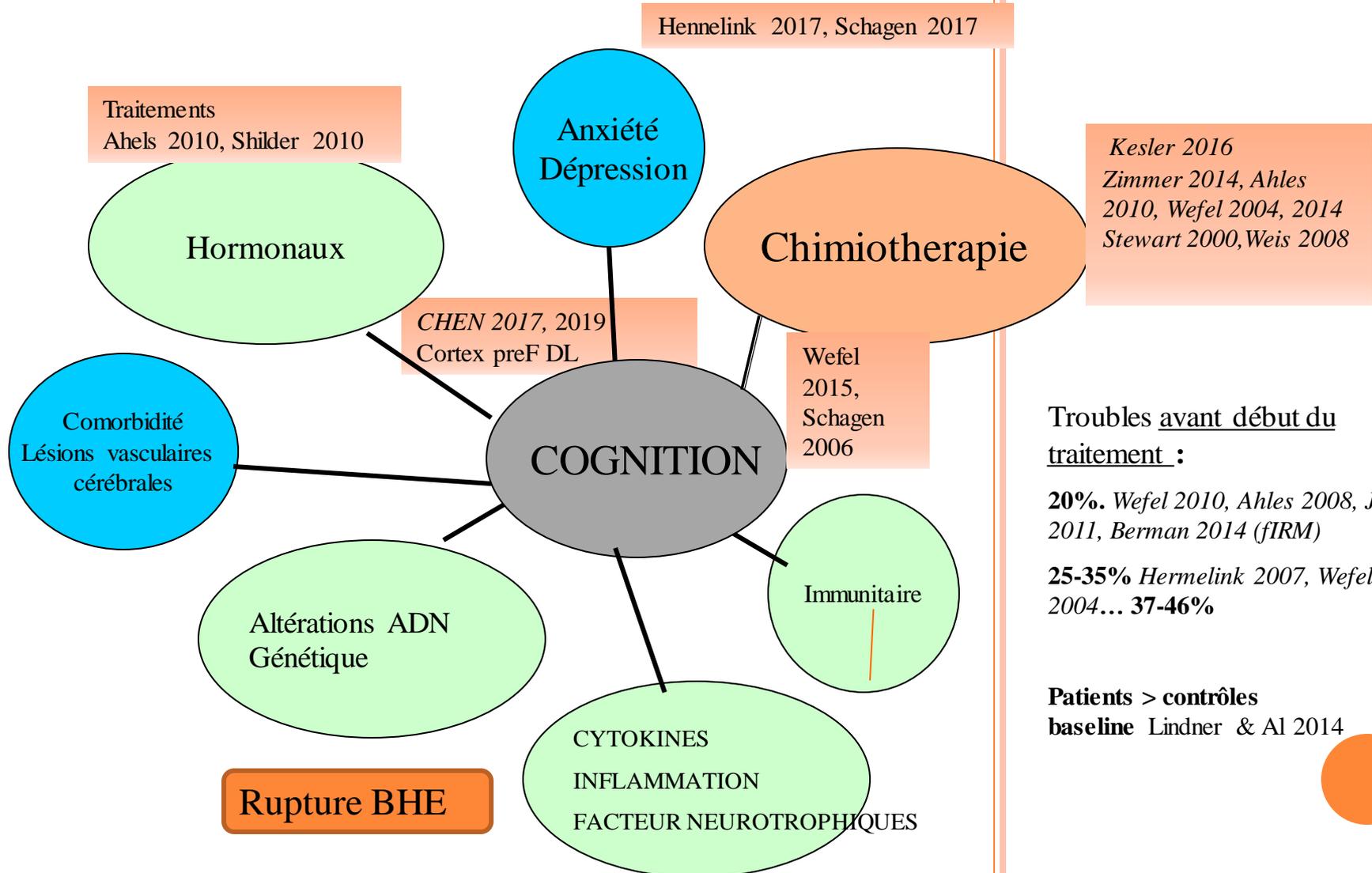


TUMEURS CEREBRALES

- Causes plurifactorielles (2)
 - complications et symptomatiques
- Epilepsie et son traitement (80% bas grade *Klein 2015*)
Moindre avec traitements plus récents
- - Corticothérapie : *mémoire dans traitement prolongé , réversible*
- - Troubles thymiques et leurs traitements



CRCI , facteurs multiples



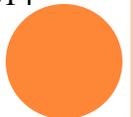
Troubles avant début du traitement :

20%. Wefel 2010, Ahles 2008, Jansen 2011, Berman 2014 (FIRM)

25-35% Hermelink 2007, Wefel 2004... **37-46%**

Patients > contrôles

baseline Lindner & Al 2014



« CHEMOBRAIN »

- Troubles cognitifs observés dans les suites de cancers traités par **chimiothérapie**

appelés chemobrain ou « chemofog »..... Crci...

- Majorité des travaux effectués jusqu'à présent auprès de patientes ayant un cancer du sein
mais aussi hémato, colon, rein, testicule, ...



Fréquence troubles cognitifs objectivés à chimiothérapie varie sensiblement selon les études (15 à 50%)

VS

Plainte cognitive jusqu'à 70 à 80 %...

Wefel 2004, Tannock 2004, Ahles 2012, Janelskins 2014

➔ Demande de prise en charge +++ (80%) *Le Fel et al 2013*

parfois **au premier plan**

/ Impact fonctionnel important *Boykoff 2009*

Détérioration de la qualité de vie (*Enquête HVBC 2007, Joly 2015*),

Insertion sociale et pro *Boykoff 2009, AVQ (Von Ah 2013)*

Plainte > Troubles objectivés bilan

Troubles associés ?

Plainte de mémoire subjective associée niveau d'anxiété, dépression, qualité de vie et fatigue.

Vardy et al.; Hutchinson 2012

Q
U
E
L
S

B
E
S
O
I
N
S

?

Observance tt oncologique médicaments

Lange 2019 (Mémoire, anxiété dépression)

129 patients

âge médian 70

Avant tt : 16% dépression 8% anxiety. Global cognitive déficte chez 51

10% non adherant à M1, 13% à M3.

➔ Dépression ++ M1 (P = 0.046) , M3 (P = 0.014),

-- >Mémoire de travail / Mem Court Terme

➔ > 8 médicaments (P = 0.055).

Evolution ?

- « Brouillard » (chemofog)

- « Lenteur de leur pensée »,
- « problèmes de concentration »..
- « pour réaliser deux activités simultanément »
- « difficultés pour trouver leurs mots » ou se rappeler de certaines choses ...
- « Actes incohérents »

parfois peu pris en considération
Morel & al 2010

Discrets mais invalidants et insidieux au quotidien

Sont souvent transitoires et disparaissent d'eux-mêmes quelques temps après l'arrêt du traitement.

→ Evolutions variables mais récupération en 1-2 ans

Wefel 2004,

Schagen 2002 (déficit à 2 ans, - à 4)

Ahles 2010 : leur baseline 18mois

Mais ils peuvent également perdurer plusieurs années après l'arrêt du traitement chez certaines personnes 10 ans après...

Ahles 2002,

20 ans...Koppelmans 2012

Se dégrader ?? Wefel 2010 (vieillesse 2015)

1 à 2 ans

10 ans... 20 ans...

Quelles fonctions ?

**Vitesse traitement
de l'information**

Ralentissement action, ...,
pour comprendre

Fonctions exécutives

difficultés d'organisation,
à planifier,
à faire deux choses à la fois...

Mémoire épisodique

Mémoire de travail

plusieurs consignes,
, à comprendre ce qu'elle lit
à se souvenir d'un numéro

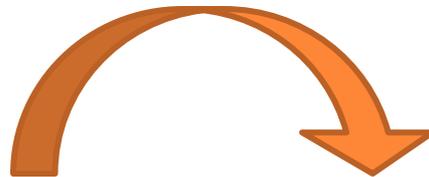
Attention

rester concentré longtemps
sur une même tâche, ...
à sélectionner des
informations

Langage

DISSOCIATION PLAINTES / BILANS

- Plaintes subjectives très fréquentes, les évaluations objectives ne montrent pas toujours des troubles cognitifs qui s'avèrent le plus souvent légers
- Troubles en aigü à court terme



- TROUBLES SOUVENT LEGERS A DISTANCE → suffisent pour altérer le fonctionnement quotidien habituel : familial, professionnel, social

- Pas toujours détectés par les tests neuro-psychologiques

Test neuropsychologique en bureau non représentatif situation réelle de vie quotidienne.

Effort cognitif soutenu durant test

- Dépend de leur **“reserve cognitive”** :
activités, âge, niveau socio-culture, travail, vie personnelle, et capacités d'adaptation / “coping”

Ahles 2010 (v tt)



DISSOCIATION PLAINTES / BILANS

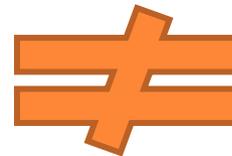
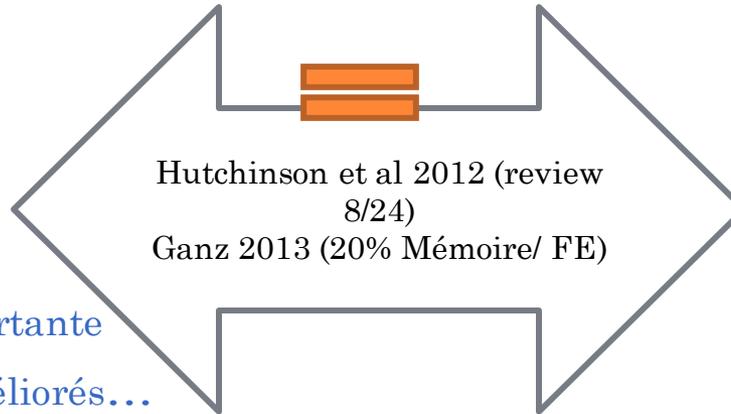
○ TROUBLES SUBJECTIFS :

parfois

assez nombreux

Plainte parfois encore importante

Même quand tests bien améliorés...



○ Muzzati 2019

Corrélation QOL,
anxiété, dépression

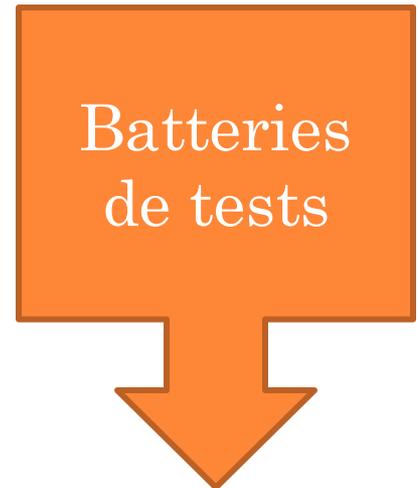
Hermelink 2010, Castellon 2004

Hermelink 2010
Bender 2006,, Wefel 2004, Kreukels 2005,
Koppelmans 2012, Cimprich 2005

Jenkins 2006, Moore 2014, Biglia 2012,
Castellon 2004
Varly 2019

TROUBLES OBJECTIFS

observés après une évaluation cognitive faite par un neuropsychologue à l'aide de tests.



PRISE EN CHARGE / EVALUATION

QUEL OBJECTIF ?

- Programme de rééducation / remédiation déterminé selon :
le profil cognitif du patient
VS les plaintes et les besoins du patient

→ un profil précis des capacités altérées et préservées PLAINTES / BILAN COGNITIF

Moyens :

- Entretien clinique avec le patient et un accompagnant / questionnaires
- Réalisation de tests neuropsychologiques
sélectionnés selon :
 - *des facteurs généraux* ...tests « sensibles » au chemobrain & .../ recommandations
 - *des facteurs personnels* (ex : âge, NSC, plainte cognitive)
- Éventuellement complété par des mises en situations pratiques de la vie quotidienne



QUELLE ÉVALUATION CRCI ?

- Ligne de base / Profil cognitif +++

- Quelle fréquence

- Etat général

- Durée évaluation

Test global ou rapide

- MOCA

- Test informatisé (ex. CSCT vitesse de traitement)

Planification **du suivi**

> 6 mois post Tt, puis annuel ?

Mais **pouvant être pronostique**
récidive gliomes ++

- Batteries complètes informatisées , *utilisées dans les études*
- Evaluation téléphonique *Damholdt et al 2016*

- Recommandations

- ICCTF *Wefel et al Lancet Oncol 2011*
(TMT, fluences COWAT, HVLT)

- Groupe GRECONCO
Taillia, Léger, Moroni et al. Grémoire 2 2015

→ *quels tests, quelle fréquence*

→ Cognitif, comportement, anxiété, dépression, fatigue

QOL



GRECO-ONCO

Batterie du Groupe de Réflexion sur les Évaluations Cognitives en ONCOlogie [GREC-ONCO]

Tableau 1. La batterie GREC-ONCO

Batterie <i>Chronologie de passation</i>	Tests	Remarques
Batterie globale « initiale » <i>Avant tout traitement si possible</i>	fNART Mattis* MoCA [voir p. 11]	fNART : niveau pré morbide Mattis et MoCA : pour évaluation
Batterie cognitive initiale <i>Avant tout traitement si possible</i> Puis régulière <i>À 6 mois de la batterie initiale puis tous les 6 ou 12 mois suivant la situation clinique :</i> - tous les 6 mois dans le suivi des métastases cérébrales et des glioblastomes - tous les 12 mois dans le suivi des gliomes grade 2 et 3, lymphomes, tumeurs bénignes irradiées, chemobrain	1. Mémoire <u>Mémoire verbale épisodique</u> RL-RI 16*, HVL <u>Mémoire immédiate verbale</u> Empans des chiffres [ordre direct]* <u>Mémoire visuelle</u> Reproduction de la figure de Rey à 3 minutes* <u>Mémoire immédiate visuelle</u> empans visuels [ordre direct]* <u>Mémoire de travail</u> Empans des chiffres et empans visuels [ordre inverse]* 2. Langage Dénomination : Boston Naming Test [version abrégée]* Compréhension : Token Test* 3. Fonctions visuo-constructives Copie de la figure de Rey* 4. Fonctions exécutives, attention Stroop (version GREFEX)* TMT A/B [version GREFEX]* Fluences littérales et animaux [version GREFEX]* Codes de la WAIS [ou sa version informatisée, le CSCT]* 5. Évaluation globale MoCA [voir p. 11]	HVLT (5 versions) surtout en cas de <i>chemobrain</i> et en recherche [recommandations internationales]. RL-RI 16 [2 versions A et C] : en pratique clinique, chez le sujet âgé, dans le cas des tumeurs localisées, et dans le suivi de la radiothérapie cérébrale. La mémoire immédiate verbale et de travail paraissent pertinentes à explorer. Langage et fonctions visuo-constructives à explorer surtout en cas de tumeur localisée ou de symptômes cliniques évocateurs. Fonctions exécutives à explorer par plusieurs tests recommandés par l'ICCTF (TMT, Fluences) ou non (Stroop). Le CSCT pourrait se positionner comme test de dépistage. [voir p. 83] Le MoCA pourrait trouver sa place dans le suivi régulier.

Batterie <i>Chronologie de passation</i>	Tests	Remarques
NB : cas spécifique de la méningite carcinomateuse : MoCA, MATTIS, CSCT <i>à administrer tous les 3 mois si possible</i>	Mattis* MoCA [voir p. 11] CSCT [voir p. 83]	Particulièrement utiles en situation difficile où les autres tests ne peuvent être utilisés [dégradation cognitive, méningite carcinomateuse].
Batterie comportementale initiale puis régulière <i>Avant tout traitement si possible puis à 6 mois puis tous les 6 ou 12 mois suivant la situation clinique</i>	ISDC	En situation où les troubles comportementaux sont plus fréquents [en particulier tumeur, suivi post-radiothérapie, métastase cérébrale, méningite carcinomateuse]
Auto-questionnaires d'humeur, fatigue, qualité de vie, plainte mnésique <i>Lors de chaque batterie si possible</i>	Anxiété (Goldberg) ou HADS Dépression (CES-DS) ou HADS Fatigue (FACIT-F 4 - 13 items) Qualité de vie (QLQ-C30) Plainte cognitive (FACT-Cog)	Pour toutes les situations cliniques

* Voir GRÉMOIRE, tome 1



QUELLE ÉVALUATION ?

- Recommandations ICCTF
Lancet Oncol 2011

(TMT, fluences, HVLT)

- Groupe GRECONCO

quels tests, quelle fréquence

Cognitif, comportement,

Anxiété, dépression, fatigue

QOL

- **Sphère psychologique** : facteurs influençant la plainte / troubles subjectifs des troubles cognitifs → *HADS*

- Fatigue (*FACIT-F*)

Hermelink 2007 , Lange 2014, Hutchinson 2012

CONCORDANCE TESTS ET PLAINTE ?

→ Evaluer l'Auto perception des troubles ++
pour axes de prise en charge

(FACT-COG *Heutte 2015*)

→ Leur perception des troubles au quotidien

→ Mesurer sévérité des troubles



COMMENT ET OU ?

- Selon les centres et/ou ressources locales,
 - au médecin de MPR,... neurologue, oncologue
 - au neuropsychologue (unité de neuropsychologie, libéral...)
 - ++ dans le cadre d'une consultation spécifique et/ou évaluation plus globale (neurologie, neuropsychologie, neuro-rééducation, MPR) (HJ ou HS).

M. Lange, et al.

Neuroscience and Biobehavioral Reviews 107 (2019) 602–614

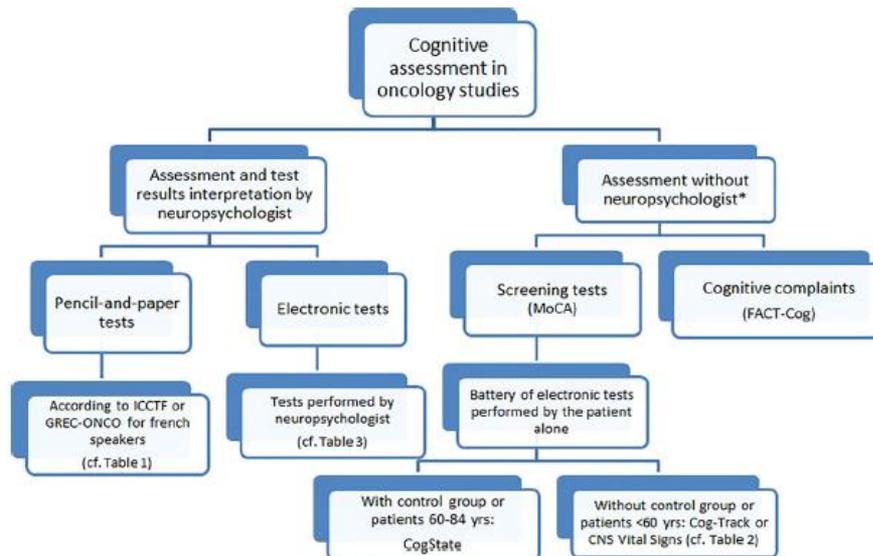


Fig. 1. Choice of tools for cognitive assessment in oncology studies. The final choice depends on research question, study design, cognitive domains assessed and patients' characteristics.

Nevertheless, the presence of a neuropsychologist is essential to make the interpretation of test results.

QUELLES PRISES EN CHARGE

- *Chan et al Eur J Cancer 2015, Morean et al Arch Phys Med Rehabil. 2015*

Cognitif & Comportemental

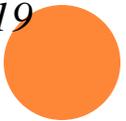
- Traitement médicamenteux ? *Day 2014, Fardell 2011* : moldafinil (mémoire épisodique 1 attention, *Kohli 2009*) methylphenidate (*Brown 2013*)
EPO ?? Ginko biloba ?

- Activité physique

Facteur d'amélioration dans le cancer *Hartman 2018*

COGNITIF

- Plutôt intensif, en fractionné ? *Oberste et al 2018*
- Rôle bénéfique par l'intermédiaire de l'anxiété...? *Hartman et al JMIR Cancer 2019*
(12 semaines, vitesse de traitement information& perception troubles)



Principes généraux de Rééducation cognitive

- « psycho éducation » initiale
 - Améliorer la compréhension par le patient de sa pathologie et de ses troubles
- **METACOGNITION**
- Voies de « rééducation »
 - Approche restaurative : rééducation (ex : attention, mémoire, ...) ou réapprentissage
 - Exercices entraînement
 - Approche compensatoire : mise en place de stratégies de compensation (ex : agenda mémoire) , apprentissage de nouvelles stratégies
 - Gestion comportementale & émotionnelle
- Support
 - Programmes Exercices « papier/crayon » ou non informatisé
 - Programmes Exercices informatisés (sur site ou via internet réalisable à distance, à domicile) → intérêt pour le maintien du suivi, standardisation (Brain HQ, Happyneuron, Lumosity, Rehacom, Cogmed,...Co Virtua)
 - Réalité virtuelle (*mémoire prospective*)
- Durée en fonction des objectifs et de la progression



➤ Reconnaissance et prise de conscience

des troubles par la personne... Métacognition
...Information entourage

○ Rééducation

➤ au travers d'exercices ciblés, les fonctions cognitives altérées (mémoire de travail, attention...) qui peuvent être améliorées ...

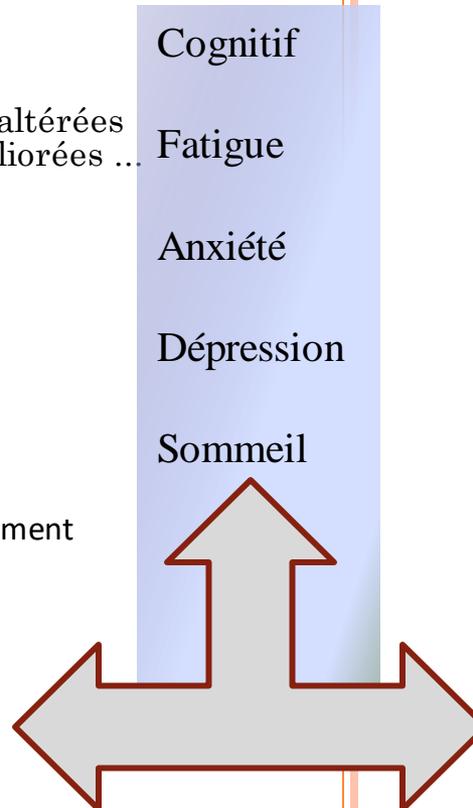
➤ Rémédiation

COGNITIVE
& PSYCHO-COMPORTEMENTALE

- Apprentissage Stratégies de compensation
- Difficultés cognitives au quotidien de mémoire ou attention
- modifier stratégies inefficaces voire délétères sur fonctionnement
- Gestion émotionnelle , anxiété

Par exemple :

- aide d'un support visuel si la personne présente des troubles de mémoire verbale, mise en place d'un carnet mémoire
- Aménager et adaptation à / de l'environnement (familial et professionnel)



Évaluation de l'efficacité de la prise en charge

• sur fonctions / travail cognitif réalisé lors des séances : **pas en utilisant outils d'évaluation**

• sur la **généralisation et impact dans les situations réelles de vie quotidienne +++**

Perçu / Réel



VARIETE DES ETUDES

- *Quelques exemples :*

- Impact mémoire et qualité de vie MAAT (thérapie cognitivo-comportementale → compensation déficits cognitifs dans AVQ) *Ferguson & al. 2012*

- *Park 2017* : psycho-éducation, correction comportements inadéquats de compensation

- *Kesler & al. 2013* : ré-entraînement fonctions exécutives à domicile

Combiné ++

- *Cherrier 2013* : Groupes : rééducation mémoire, stratégies compensation mémoire, pleine conscience

- *Ercoli 2013* : psychoéducation + exercices cognitifs à domicile

- *Von Ah & al. 2012* (vitesse traitement information et mémoire, sujet âgé en petits groupes),

- *Reid-Arndt & al. 2012*

- > Relaxation / Méditation *Biegler 2009*

Revues: Fernandes et al 2019, Lange et al 2019



QUEL EFFICACITE ?

computer-based training (CT) VS strategy training (ST).

Rééducation / VS Remédiation /Apprentissage stratégies/ compensation

Restauration d'une fonction VS *CBT Cognitiv behavioral therapy ou CB training*
entraînement , exercices

Dans littérature , *CBT* englobe :

- programmes psycho-éducation,
- stratégies de compensation,
- réduction anxiété / TCC
- soutien psycho

- *Ferguson 2007* : FONCTIONNE SUR MÉMOIRE VERBALE, FONCTIONS EXECUTIVES, VITESSE DE TRAITEMENT

"Memory and Attention Adaptation Training" : réentraînement mnésique et attentionnel / stratégies de compensation / régulation émotionnelle.

- Fonctionne plus sur plainte que les troubles objectivés



QUEL EFFICACITE - Revue



REVUE Fernandes (2019) 19 études / n = 1124

- 12 classe I
 - Association rééduc / réhabilitation dans 5
 - Domicile : 4 à 5 / semaines, sessions 20 à 60 minutes; total 15 à 40h
 - Interventions rémediation CC : stratégies de compensation, psycho-éducation,
 - Vidéo conférence (Ferguson 2016), internet (Mihuta 2018), session initiale puis séances téléphoniques (Park 2017)
 - Follow up jusqu'à 2 – 6 mois
- ==> Effet pour au moins une fonction cognitive dans 87% des études de niveau de preuve élevé (I-II) , et dans toutes les autres études
- Memory improvements were most common (9 of 15 studies that assessed memory,). executive functions (4/12 studies, 33%), processing speed (5/15 studies, 33%) and global cognition (2/5 studies, 40%).



QUEL EFFICACITE ?

REVUE Fernandes (2019) suite..

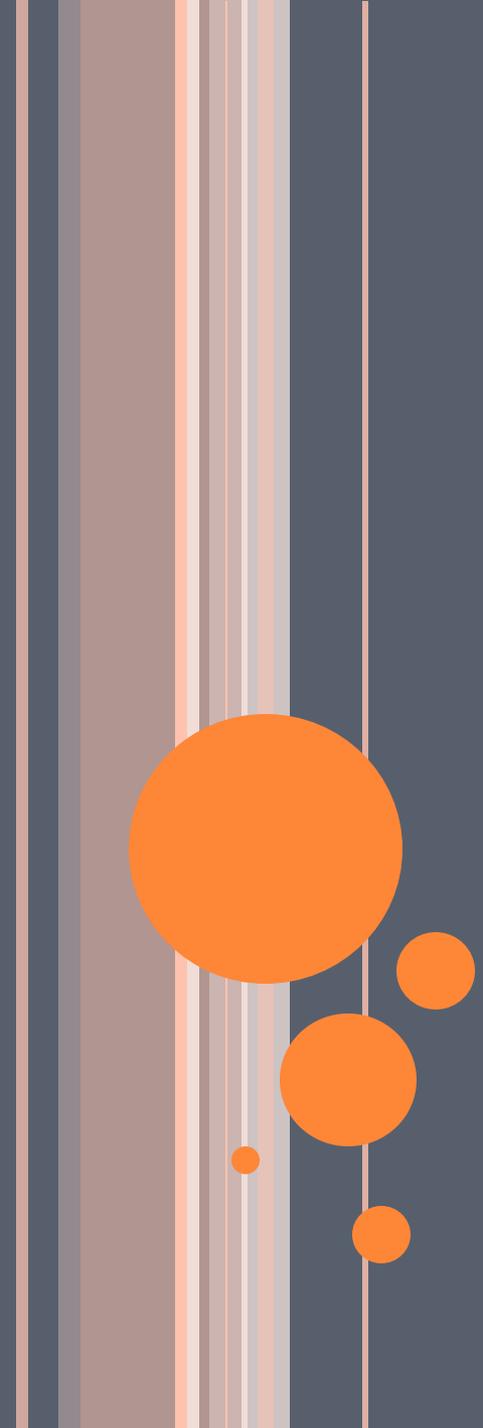
- Amélioration humeur dans 18 études mais souvent peu de troubles initiaux
- Peu d'évaluation en ecologique (McDougall 2011, Becker 2017) *et pas d'effet ?...*
- Effet sur qualité de vie mais *peu d'élément spécifique sur participation sociale et aux activités*

▪ REVUE Lange 2019

Evaluation

Prise en charge





PLAINTE FRÉQUENTE ET A PRENDRE EN COMPTE

-DIFFICILE À OBJECTIVER PARFOIS DANS TESTS
STANDARDS

RECHERCHE CAUSALITÉ ENTRE FACTEURS MULTIPLES →
PAS DÉTERMINANT POUR LA PRISE EN CHARGE
MAIS IMPORTANCE D EVALUER AU DELA DU COGNITIF

RÉÉDUCATION / READAPTATION / REMEDIATION
COMINES

PRISE EN CHARGE GLOBALE PSYCHOLOGIQUE /
COGNITIVE / COMPORTEMENTALE

OBJECTIF : IMPACT FONCTIONNEL

POINTS CLES