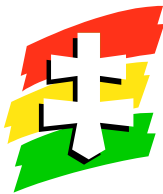


# Cognition et thérapies ciblées

Dr François Sellal  
CMRR de Strasbourg-Colmar  
GRECO



*Hôpitaux Civils de COLMAR*

Inserm U-1118. Université de Strasbourg



# Cas clinique : Homme de 71 ans

## Apparition progressive sur 6 mois :

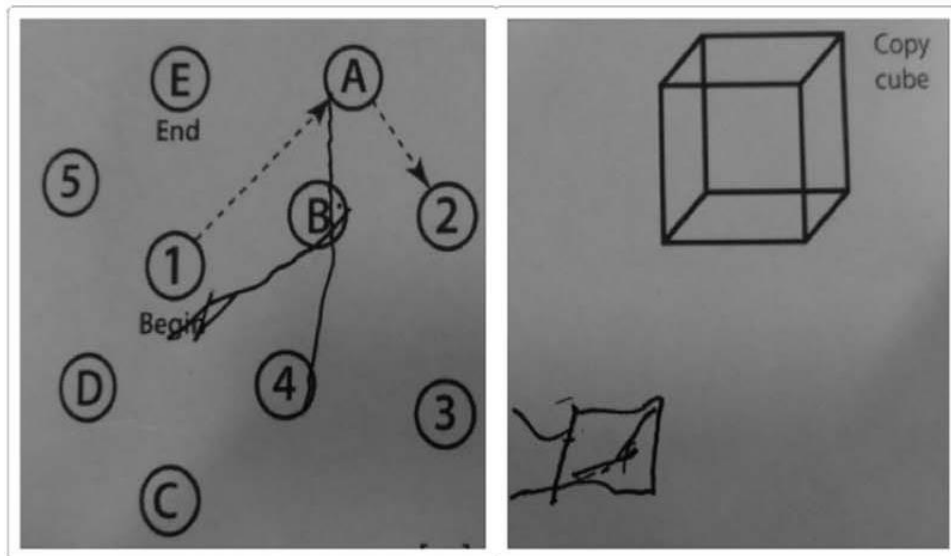
Difficultés à utiliser son portable et à sérier correctement les chiffres

Difficultés d'écriture avec omission de certaines lettres

Arrêt de la conduite automobile en raison de difficultés d'orientation, mais surtout pour suivre la trajectoire dans les courbes.

## Depuis 4 semaines :

Difficultés d'habillage



# Bilan neuropsychologique :

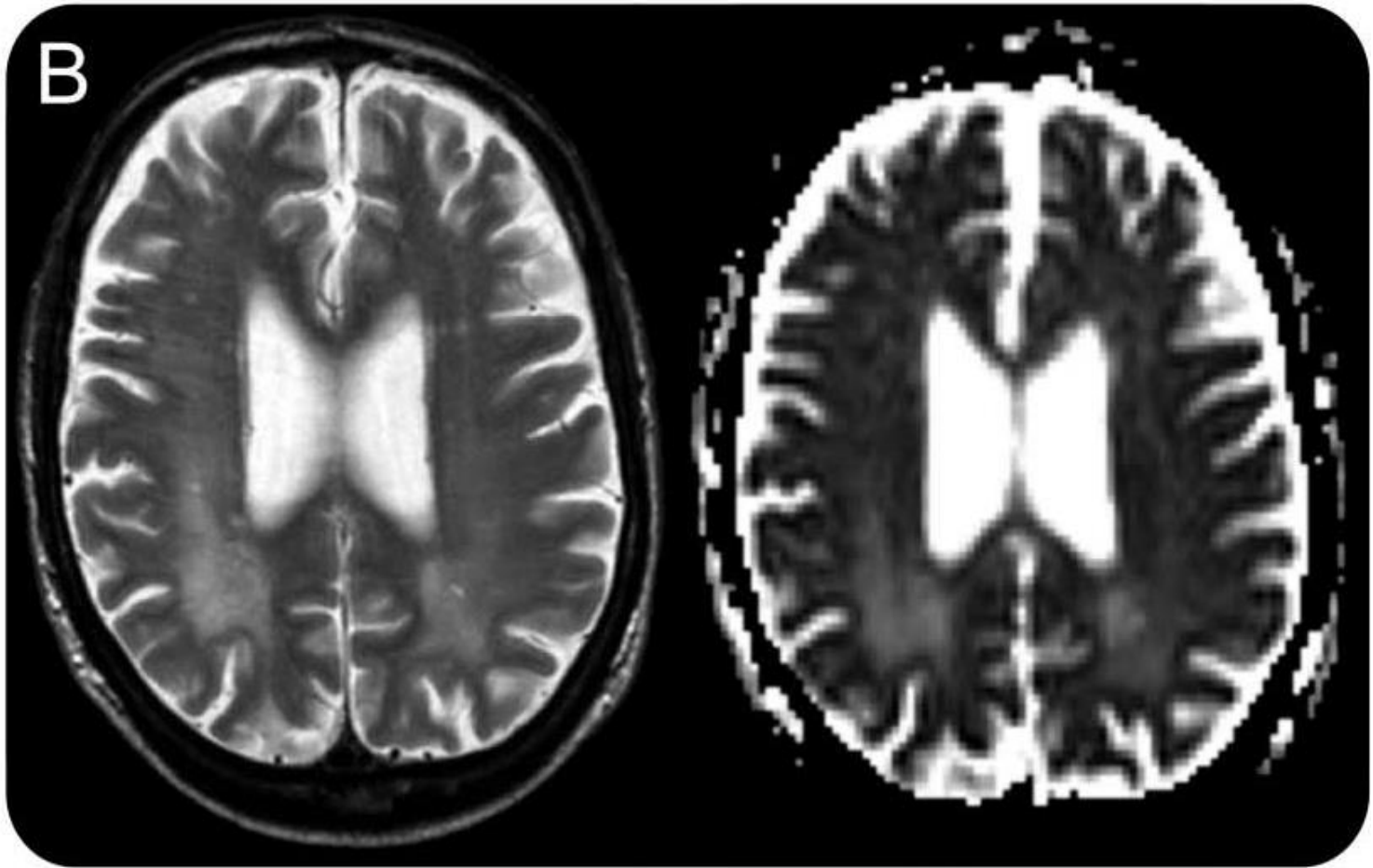
## atteinte des capacités visuo-constructives et simultagnosie

- Troubles de la recherche visuelle.
- Lecture d'une phrase ok mais pas d'un paragraphe
- Reconnaissance des objets sp mais description d'une scène impossible
- 16/30 à la MoCA
- Apraxie visuo-constructive ++ : copie de l'horloge ou du cube impossible.

# Antécédents

- Polyarthrite rhumatoïde :
  - Traitement par méthotrexate débuté il y a 5 ans, à 15mg/semaine
  - Après 1 an majoration du traitement à 25mg/semaine + léflunomide (Arava) en raison de l'apparition d'une atteinte pulmonaire interstitielle.
  - Récemment arrêt du léflunomide et introduction de sulfasalazine.

# IRM cérébrale (coupes axiales, T2 et diffusion)

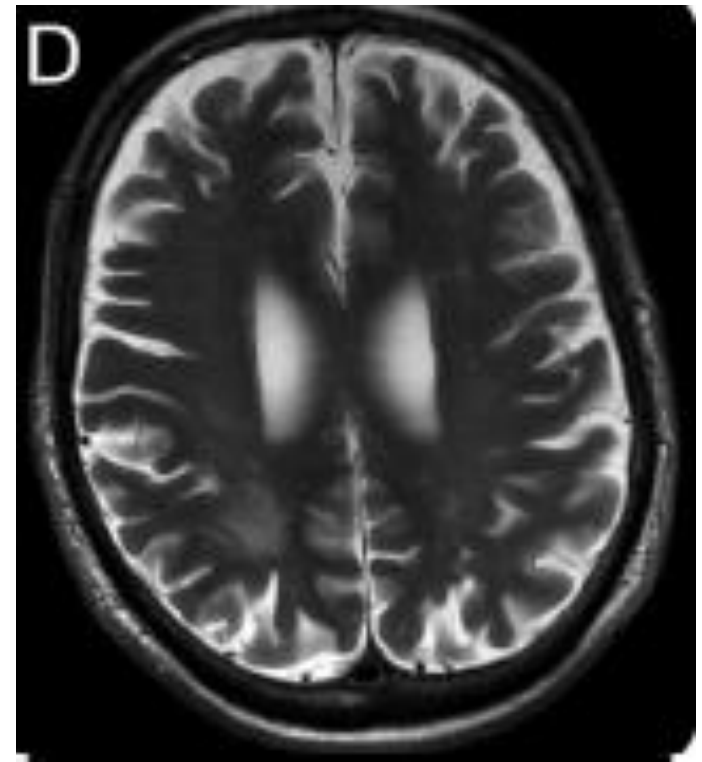
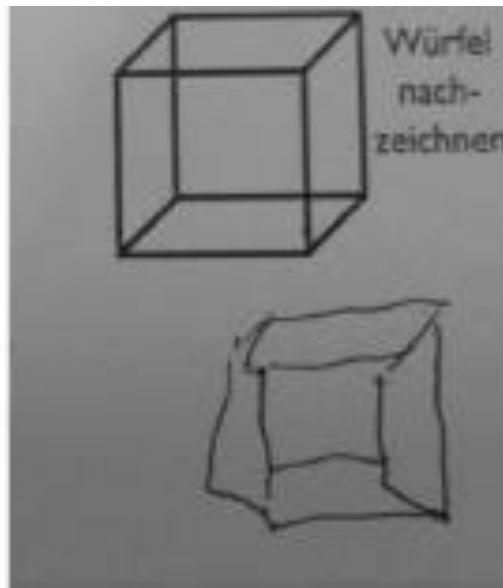
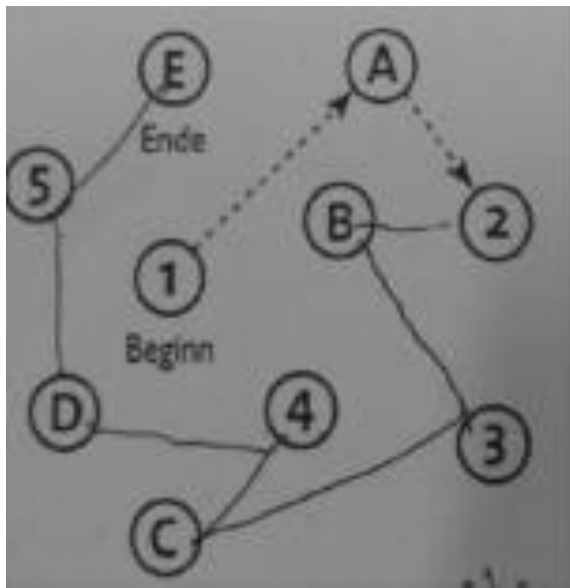


# Hypothèses :

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob (variante de Heidenhain)
- Forme postérieure de maladie d'Alzheimer
- Une leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP )
- Une vascularite liée à la PR
- Leucoencéphalopathie liée au traitement immunosuppresseur

Quatre mois après l'arrêt du traitement,  
régression de tous les symptômes.

MoCA : 28/30



# Troubles cognitifs induits par les chimiothérapies.

- *Chemobrain* ou *chemofog* : peu après ou lors de la chimiothérapie

constatation, réputée fréquente mais transitoire, d'un déficit cognitif après chimiothérapie au cours de la prise en charge d'un cancer non cérébral, alors même que l'imagerie cérébrale apparaît normale.

- Persiste souvent même après l'achèvement de la chimiothérapie.
  - 45% gardent des troubles
  - 45% s'améliorent significativement
  - 10% ont un tableau mixte avec des améliorations et des symptômes persistants à 1 an après la chimiothérapie \*
- Source de handicap contrariant la reprise professionnelle.

\* Wefel et al (2004). Traitement FAC de cancers du sein non métastatiques



# Troubles cognitifs induits par les chimiothérapies.

## Troubles les plus fréquents :

- *Troubles de la mémoire (apprentissage, rappel)*
- *Troubles de l'attention soutenue et de la vitesse de traitement de l'information*
- *Troubles des fonctions exécutives et de la mémoire de travail.*

Orienté vers une dysfonction des réseaux sous-cortico-frontaux plutôt que vers des atteintes focales corticales.

Fréquence : 15 à 70 % ! (30-40%)

- *Études rétrospectives*
- *Pas d'évaluation en ligne de base (cf Wefel, 2004 : 33% détériorés à l'inclusion)*
- *Manque de groupes témoins satisfaisants ...*
- *Divers tableaux cliniques*

# Troubles cognitifs induits par les chimiothérapies. Réalité du chemobrain

**Tableau 1 – Les six grandes études multicentriques prospectives concernant le chemobrain.**

Études	Nombre de patients	Groupe(s) témoin	Déficit cognitif : résultats
Jenkins et al., 2006	85	43 HT ou RT 49 sains	Pas de différence entre les 3 groupes
→ Stewart et al., 2007	61	51 HT	31 % des patients (au moins 2 scores < 2 DS) 12 % des témoins
Mehlsen et al., 2009	34	34 sains ou cardiologiques	Pas de différence entre les 3 groupes (tests avant puis 4 à 6 semaines après CT)
Biglia et al., 2010	35	–	Pas d'atteinte cognitive
Hermelink et al., 2010	101	–	Pas de corrélations entre atteinte cognitive et plainte cognitive
→ Ahles et al., 2010	60	72 HT 45 sains	Vitesse de traitement de l'information et domaine verbal atteints chez les patientes CT et HT (1 mois après fin du traitement) Pas d'atteinte chez les témoins sains Amélioration au 6 <sup>e</sup> mois après traitement

CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; RT : radiothérapie.

# Troubles cognitifs induits par les chimiothérapies.

- Possibilité de troubles cognitifs de survenue différée.
- Parfois contestée
- Indiscutable dans certains cas :
  - Leuco-encéphalopathie quelques mois à années après un traitement par méthotrexate
  - Histologiquement : nécrose axonale, démyélinisation, microcalcifications intravasculaires
  - Irréversible.

# Troubles cognitifs induits par les chimiothérapies.

## Questions :

- Part due à la maladie elle-même ?
- Probable vulnérabilité pharmacogénétique
- Rôle particulier de certaines chimiothérapies

# Encéphalopathies aiguës

Ara-C

L-Asparaginase

Cisplatine

5-FU

Fludarabine

Thalidomide

Pentostatine

Ifosfamide

Interféron  $\alpha$

Interleukine 1 et 2

Méthotrexate

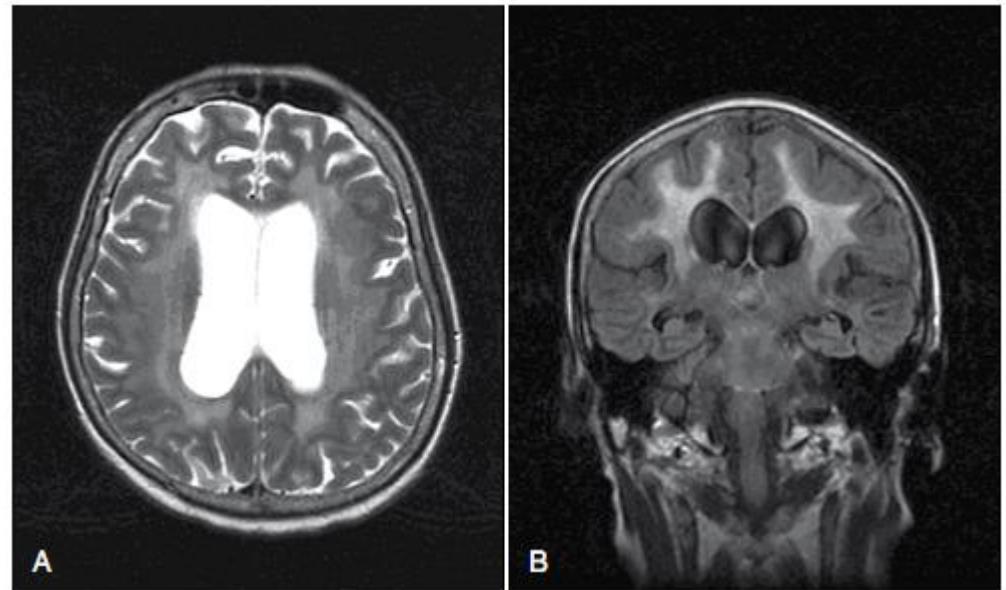
Nitrosurées

Procarbazine

Vincristine

Tamoxifène

VP-16



Leuco-encéphalopathie aiguë au méthotrexate chez une fille de 18 ans avec un lymphome lymphoblastique à cellules T (A : diffusion, B : ADC)

Fréquente récupération.

# Leuco-encéphalopathies

Ara-C

L-Asparaginase

BCNU

Cisplatine

Cyclophosphamide

**Cytarabine**

5-FU

Fludarabine

Ifosfamide

**Methotrexate**

Nitrosurées

Paclitaxel

Vincristine

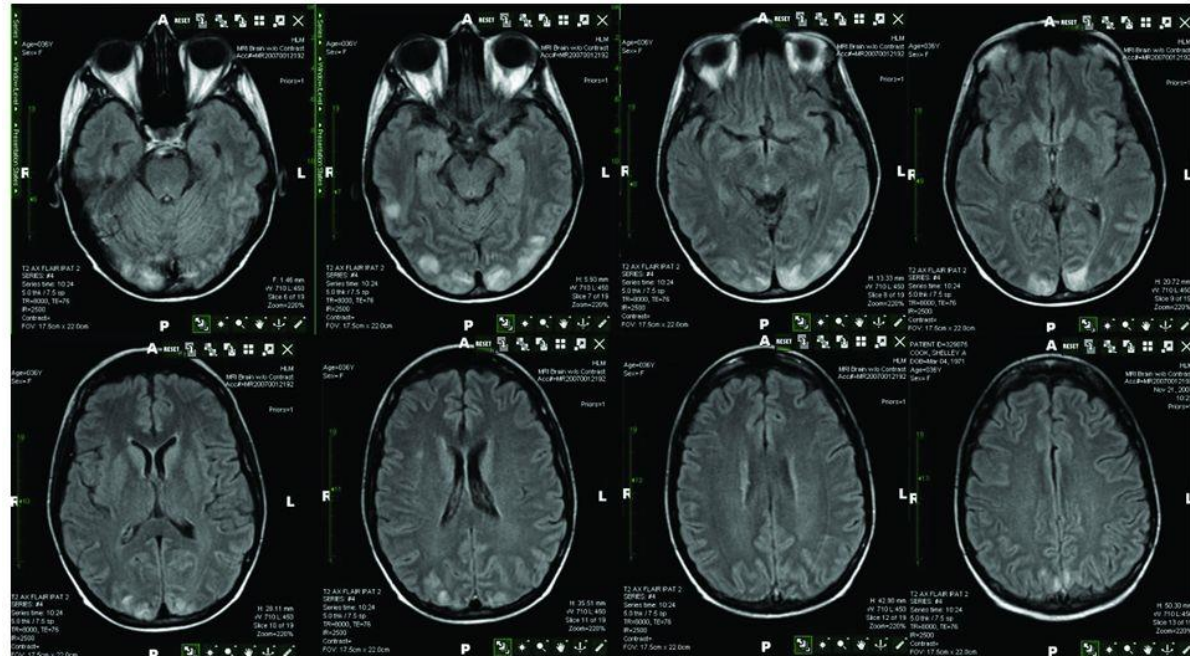
Après une encéphalopathie aiguë.  
Ou plusieurs mois ou années après  
une chimiothérapie.

Histologie : gonflement axonal,  
démýélinisation, mort neuronale

Risque +++ si le traitement est  
intrathécal ou après radiothérapie.

# Leuco-encéphalopathie postérieure réversible (PRES)

Ara-C  
Cisplatine  
Combinaisons : CHOP  
ou incluant  
adriamycine,  
cyclophosphamide,  
vincristine,  
ifosfamide, étoposide,  
Ara-C  
Fludarabine  
Ciclosporine  
Tacrolimus



# PRES

- Céphalées, nausées, vomissements, troubles cognitifs diffus, obnubilation, crises comitiales, troubles visuels centraux.
- Lors de traitements immunosuppresseurs mais aussi encéphalopathie hypertensive, éclampsie, insuffisance rénale, lupus.
- Régressif en quelques semaines.





Ara-C

L-asparaginase

BCNU

Busulfan

## Epilepsie

Cytarabine

5-FU

## Dysfonction cérébelleuse

IRM : souvent normale au début, puis atrophie par mort des cellules de Purkinje

Cytarabine

Méthotrexate

Hydrocortisone

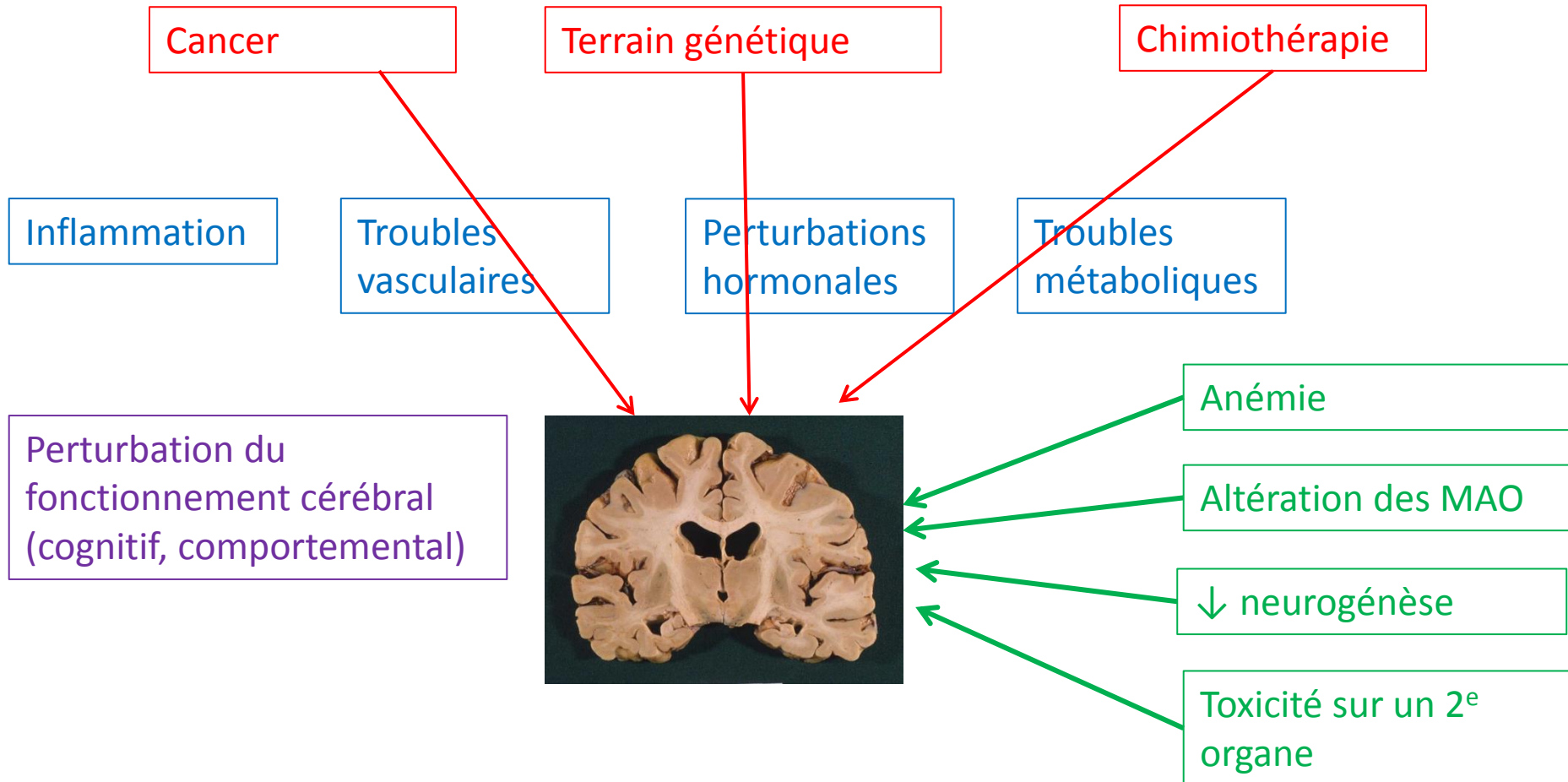
## Toxicité médullaire

50% de récupération

# Facteurs de risque

- Exposition à de fortes doses du médicament
  - Planification de fortes doses
  - Défaut de la clairance
  - Modulation de la pharmacocinétique, susceptibilité génétique
- Effet additif ou synergique entre les médicaments, ou avec la radiothérapie
- Rupture de la BHE, mode d'administration (intrathécale : méthotrexate, orale : ifosfamide)

# Modèle conceptuel de la genèse des troubles cognitifs sous chimiothérapie



# Perspectives

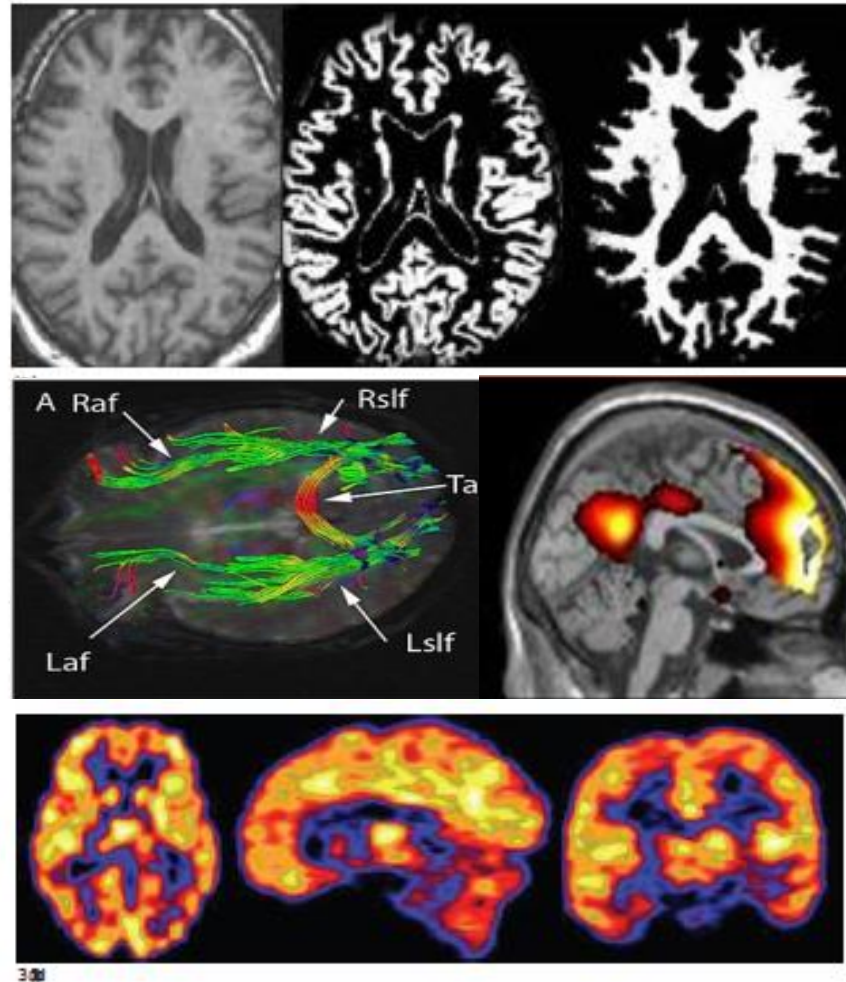
- **Mieux évaluer** l'impact cognitivo-comportemental des chimiothérapies systémiques
    - Évaluation à la ligne de base
    - Déterminer une batterie adaptée (GREC-onco)
- Contact : [herve.taillia@santarm.fr](mailto:herve.taillia@santarm.fr)
- Maîtriser l'effet d'apprentissage

# Perspectives (2)

- **Statut cognitif prémorbide** : WAIS, Mattis, MMSE
- **Mémoire de travail, attention** : épreuves d'empans, d2 test
- **Efficiency psychomotrice** : TMT, épreuves de code, Grooved pegboard test
- **Mémoire à long terme** : 15 mots de Rey, RL-RI-16, CVLT, mémoire logique
- **Fonctions exécutives** : BREF, fluences, TMT, Stroop...
- **Fonctions visuo-perceptives** : figure de Rey
- **Batterie composite ? BCcog-SEP ?**

# Perspectives (3)

## Explorer le retentissement : imagerie



- Mieux prévenir les effets indésirables

# Mécanismes

- Interféron :
  - proche de l'ACTH structurellement et fonctionnellement  
=> stimule la libération de cortisol dans la circulation sanguine
  - perturbe le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien  
=> troubles de l'humeur
  - agit sur les récepteurs aux opioïdes  
=> effets opioïde-like (catatonie, analgésie)  
=> modulation dopaminergique, sérotoninergique...
  - agit sur les interleukines IL-1, IL-2, IL-6 et TNF  
=> effets cognitifs et sur l'humeur

## Exemple de toxicité spécifique

- Etude du CI-980 en essai de Phase II sur les individus ayant un cancer ovarien ou colorectal.
- L'agent est un inhibiteur mitotique de synthèse, proche de la colchicine et passant la BHE
- Or la colchicine a la capacité de sélectivement léser les neurones cholinergiques dans les hippocampes et le cerveau fronto-basal
- Des tests sériels de mémoire ont montré un déclin mnésique à l'aide de mesures neuropsychologiques (Meyers *et al.*, 1997).



# Prévention

- **Eviter certains modes de traitement :**
  - Fortes doses
  - Mode d'administration (intrathécale...)
  - Radiothérapie et chimiothérapie concomitantes
- **Traitements ciblés quand un mécanisme est identifié**
  - Naltrexone (un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ ) diminue les effets secondaires chez 7/9 patients sous IFN pour des cancers hématologiques (Valentine *et al.*, 1995).
  - Bleu de méthylène IV prévient la toxicité neurologique de l'ifosfamide (restaure le fonctionnement de la chaîne mitochondriale, inhibe les MAO)

# Traitements

- Dans les limbiques : méthylphénidate, modafinil, ginkgo biloba, donépézil...
- Erythropoïétine ?
- D'abord mieux comprendre.
- Donc d'abord mieux étudier.



Jérôme Bosch. L'escamoteur