

2^{ème} Symposium

Fonctions cognitives et Cancer

26 mars 2010

Latitudes Beach Hôtel - Trouville sur mer



(Pour exemple - Extrait de synthèse *Scribe-net*)

Synthèse des débats

Trouville-sur-Mer, le 26 mars 2010

Sommaire

Introduction.....	3
« Chemofog » : Impact du cancer et des traitements sur les fonctions cognitives. Où en sommes-nous en 2010 ? »	3
Que peuvent nous apporter les modèles animaux dans la compréhension des troubles cognitifs en cancérologie ?	6
Quels tests utiliser pour évaluer les troubles cognitifs en cancérologie ?	8
Spécificité du sujet âgé.....	12
• Le point de vue du gériatre	
• Le point de vue de l'oncologue	
VIH et troubles cognitifs : quels problématiques, quelles solutions ?	15
Emotion et Cancer	17
• Troubles de la régulation émotionnelle et cancer : quelles perspectives	
• La consultation mémoire en cancérologie : expérience de l'IGR	
Comment remédier aux troubles cognitifs observés en cancérologie ?	20
• Approche pharmacologique	
• Approche comportementale	
Quelles sont les attentes des patients et des thérapeutes ?	21
Conclusion	23

Introduction

Pierre FORMSTECHEER, Président du Cancéropôle Nord-Ouest

Nous sommes réunis pour ce deuxième symposium « Fonctions cognitives et Cancer ». Le premier qui s'est tenu il y a deux ans a été l'occasion d'identifier la thématique, de mobiliser les acteurs, de voir sur quelle ligne nous pourrions développer un projet. Nous allons aujourd'hui mesurer le chemin parcouru, il est considérable. L'idée du plan cancer II est de se regrouper sur des questions scientifiques précises et d'avoir des approches par projet, avec une pluridisciplinarité des acteurs. Le Cancéropôle a cinq axes de développement, celui-ci est le plus original, il n'était pas identifié au départ mais il avance bien et vous méritez tous les encouragements au regard du travail déjà accompli, même s'il en reste encore beaucoup à faire.

Florence JOLY, Centre François Baclesse, CHU de Caen

L'objectif de cette journée est de vous faire intervenir avec de nouveaux horizons, l'idée étant d'aller explorer, encore plus dans la pluridisciplinarité d'autres pathologies, notamment le Sida. Nous avons la chance d'avoir la présence de Barbara Collins, imminente psychologue qui travaille à Ottawa. Elle a beaucoup publié sur le thème des fonctions cognitives et cancer du sein.

On se rend compte de plus en plus que les troubles cognitifs peuvent être objectifs, on peut les évaluer de façon neuropsychologique. Souvent, les plaintes subjectives exprimées par les patients n'étaient pas seulement liées à des troubles neuropsychologiques, mais qu'il y avait toute une composante et nous devons développer cette thématique qui tourne autour de l'émotion, du stress et de la dépression. Nous devons réfléchir à ce que nous pouvons mettre en place pour améliorer ces troubles, notamment par le biais de l'approche pharmacologique et par l'étude de l'aspect comportemental que nous allons développer dans notre projet Procan II. Nous terminerons par un débat, ce qu'attendent nos collègues psychologues et cliniciens, pour voir vers quoi nous devons tendre.

« Chemofog » : Impact du cancer et des traitements sur les fonctions cognitives. Où en sommes-nous en 2010 ? »

Barbara COLLINS, Ottawa Hospital, Canada

I illustrate what we now recognize as "chemofog" by showing Claude Monet's paintings of London smog. But the sun also breaks in through the gloom, and this is the case in our field. What is chemofog? Many patients report the mental slowing or memory problems associated with chemotherapy. These are not gross disturbances, but experienced as an increase in everyday lapses, lack of concentration or problems with multi-tasking. Although experienced by all of us at times, these problems are experienced with more frequency or severity by the patients affected, causing distress. The symptoms may be "subtle", but they are significant, particularly if the sufferer has a demanding and adversely affected cognitive life.

Chemofog is not recognized as grounds for continuing benefits under insurance schemes. The information given to patients then becomes potentially hugely reassuring, possibly even therapeutic. Information must be accurate, not fear-mongering, as it may be in negatively exaggerated weblogs.

What is the data? Many agents do penetrate the blood-brain barrier, in small quantities, yet enough to be neurotoxic. But other cognitively disruptive factors are at work, not least the disease itself. Chemofog is not accountable for solely by depression or anxiety, although these conditions can be contributory. Combinations of medication (anxiolytics, anti-nausea,

etc.), could also be at issue, particularly hormonal treatments. Chemotherapy alone cannot be held solely to blame, and the term “chemobrain” might be replaced by “cancerbrain.”

Converging data do point to the potential for the neurotoxicity of systemically administered chemotherapeutic agents, based on the imaging of changes in the brain (MRI, PET scanning). Differences in brain reactions occur, including patterns of activation as well as of inactivation, the former being sometimes more widespread and possibly compensatory. Animal research supports the inference that long term behavioral changes could be induced. In earlier research cross-sectional and retrospective studies of chemotherapeutically treated patients showed performance noticeably poorer as compared to a control group, but these methods were not discriminating. When replaced by prospective longitudinal studies, the results were however on occasion negative in respect to chemotherapeutic effects on cognition. The major problem was the “practice effect” associated with repeated testing. Statistical issues are also a problem. At best one third of a given sample presents recognizable effects. Frequency rates differ from study to study, probably due to methodological differences. Across the board, however, the prevalence of the effect appears to be around 25-30% of the patient sample. Effects tend to remit with time, according to longer term follow-up studies, although there appears to be a smaller group of patients with more persistent symptoms.

There was very poor correlation between the objective deficits observed in neuro-psychological tests and subjective measures of cognitive symptoms—a vexatious problem. Our initial study was prospective and longitudinal, recruitment beginning in 2002, assessing patients with early stage breast cancer at three time points, compared to a control group of women administered hormonal treatment for breast cancer, using regression-based analysis to control practice effects and cope with moderator variables. 30% of the women in the chemotherapy group showed signs of subtle cognitive disturbance, three times the frequency in the hormonal group. The effects were subtle. Indeed, because the chemotherapy group scores actually improved after chemotherapy, the conclusions drawn could have been erroneous, were it not for the control group scoring significantly higher improvement rates in cognitive performance than the chemotherapy treated patients. “Working memory” was particularly affected. After one year, the frequency of cognitive change was the same in both groups, suggestive of remission. Those presenting persistent effects were more likely to have received a combination of chemo and hormonal therapy.

What are the mechanisms? We do not know, but candidate mechanisms are being investigated (second organ toxicity, hormonal change, microvascular injury, inflammatory cytokines among others). There is an issue of the higher risk of dementia as an associated outcome of chemotherapy, but the two studies available in the literature arrive at opposed results.

In the context of the two different pathways for estrogen inhibition in cancer treatment (SERMS and aromatase inhibitors), there is biological plausibility to the idea that such treatment affects cognition, the brain being rich in estrogen receptors. Some preliminary findings suggest adverse cognitive effects from anti-estrogen therapy for treat breast cancer. But there is important contradictory evidence (IBIS II), where cognitive assessments were performed, both before the randomized administration of the trialed therapy, and after, at 6 and at 24 months, without observable group differences for any objective cognitive measure. The weaknesses were the high drop-out rate (affecting the women most affected by estrogen reduction therapy and hence most likely to present cognitive change), and the absence of an objective measure of adherence.

In our initial study, the hormonal patients were the control, making comparisons involving these patients difficult. But by comparison to a latterly recruited healthy control group, the hormonally treated patients were 7 times more likely to show signs of subtle cognitive

disturbance and, among other things, showed that processing speed and verbal memory were most affected. The decline in the cognitive performance of the chemotherapy-treated group, because compared to the hormonally treated patients of the control group (who may have been cognitively affected), could have been under-estimated.

For all the progress, we have yet to establish a causative link between exposure to chemotherapy and the development of cognitive symptoms. This is very difficult to do. In the absence of randomized control trials, confounding factors arise. But new techniques may be more sensitive to the subtle cognitive factors adversely affecting otherwise high-functioning people, fMRI, among others. Even so, the relative toxicity of the different chemotherapeutic agents is not established. Sample numbers are too small to identify sub-groups. More multi-center trials, underway in France, will be needed. Burgeoning animal research will help establish mechanisms. For our part we are trying to establish a dose-response curve in humans in order to attempt to correlate increasing incidence or severity with drug administration, involving larger series. A computerized test battery is also in use to supplement conventional cognitive tests, having been originally developed to diagnose concussion from sports injury. Structural and functional MRI is being used, and estrogen and cortisol levels are being monitored as possible mediators.

The preliminary CNSVS results essentially mirror the results of our previous study, whereby although there are less marked cognitive effects among chemotherapy patients in the shorter term, over time the healthy controls demonstrate far greater practice effect than the chemotherapy treated patients, who suffer attenuation. Correlations between subjective and objective assessments of cognitive (dis)function are poor, possibly because they are inherently not comparable (patient assessment of present performance over past or future expectation vs. objective assessment of performance level at a fixed point in time). Much caution is required.

Finally, the management of cognitive symptoms : targeted treatment is difficult in the absence of understanding of the mechanisms. But help can still be provided, particularly by adopting a multi-pronged approach to a multi-factorial condition. A holistic approach is needed without underestimating the importance of reassurance, while treating the symptoms that can be treated (menopausal symptoms). If more severe dysfunction is presented, it should be treated as symptomatic of more than simply “chemofog”, and investigated in its own right, including the possibility of brain metastasis. Coping or alleviatory strategies can be proposed.

In conclusion, before thanking colleagues and above all patients, for their contributions:

- Cognitive disturbance in cancer patients is multi-factorial, and should be known as *cancer (not brain) fog*
- Changes in hormone levels may be relevant to cognitive change in breast cancer
- Converging evidence that chemotherapy exposure is one contributory factor
- Poor correlation between subjective and objective measures of cognitive function
- Need for more rigorous, standardized research methods and larger clinical studies (multi-site trials) to further advance (ICCTF)
- Information and support to affected patients by a holistic, multi-pronged approach

In answer to a question about patient, the finding of 30% of sample suffering cognitive change was based on objective assessments.

In answer to a question of whether arimidex or tamoxifen should be prescribed, the answer was that there were no clear guidelines and that information to patients was paramount. However estrogen-depleting therapies in women could well have other effects not yet fully recognized. On anti-androgen therapy in men, we knew little but some cognitive effects were possible although not fully quantified.

On the question of whether working with physicians was easy, the answer was that it was very difficult, because the time frame for cognitive assessment and MRI scan before the inception of chemotherapy was so short, and because the recruiters of patients for the study felt that their presence was intrusive – yet for all that, the only way of gaining information on cognitive performance before and after chemotherapy. Much effort was devoted to contacting women in the home or elsewhere to enlist their cooperation, including the payment of a small honorarium, which had been found very useful in encouraging the broader social representativeness of the respondents.

In answer to the role of patient groups, there were no systematic links, but certainly ongoing contacts with long term survivors, which helped raise the profile of these issues.

Que peuvent nous apporter les modèles animaux dans la Compréhension des troubles cognitifs en cancérologie ?

Hélène CASTEL, E 4310 / U 413 Inserm, Rouen

Cette présentation est le fruit du travail d'un groupe de comportementalistes et de biologistes cellulaires. Au niveau de l'organisation française autour de cette thématique, l'intérêt est de pouvoir conforter toutes nos recherches, de les mutualiser, et d'utiliser dans un modèle animal les traitements qui seront utilisés chez les patients dans les essais cliniques pour les cancers du sein et du colon en particulier. Bénédicte Giffard réalisera chez ces mêmes patients des études d'imagerie fonctionnelle avec des tests cognitifs associés. Un volant sociologique et psychologique sera aussi développé, le tout étant englobé dans un programme commun pour in fine, pouvoir décortiquer des mêmes tests psychologiques des cancers et des traitements chimio thérapeutiques identiques.

Pourquoi étudier l'impact des thérapies anticancéreuses et les fonctions cognitives chez l'animal ? Le modèle va permettre d'identifier les causes éventuelles des altérations cognitives et de savoir comment les prévenir et les traiter de la meilleure manière. Au cours de nos études cliniques, nous avons testé le 5-Fluorouracile, l'Oxaliplatine, qui sont des thérapies utilisées dans le cancer du sein ou du colon. Au niveau des troubles secondaires cognitifs, dans le modèle animal, on retrouve la notion de mémoire et de concentration, d'attention, d'inhibition.

Pendant plusieurs années, on s'est attaché à essayer de comprendre quelle chimiothérapie pouvait être plus délétère par rapport à une autre, l'idée étant de les adapter par rapport aux altérations des fonctions cognitives. Il s'avère que la majeure partie des traitements utilisés ont une répercussion centrale. Chez le patient, nous ne pouvons contrôler la présence du cancer et les prédispositions génétiques qui sont ancrées. A cela s'ajoute des problèmes liés à l'émotion et à l'environnement social, que nous pouvons contrôler dans le modèle animal. Nous pouvons aussi contrôler dans ce modèle la présence ou l'absence de cancer au moment de la chimiothérapie. L'intérêt ici est de pouvoir travailler sur l'effet direct d'une chimiothérapie que l'on aura choisie sur les altérations de fonctions cognitives.

L'objectif premier dans le modèle animal est de mettre en évidence l'impact direct d'un traitement chimio thérapeutique sur les émotions, l'apprentissage, la mémorisation, l'attention et la plasticité cellulaire cérébrale chez l'animal. L'intérêt est aussi de varier les types de chimiothérapie, les combinaisons et les doses. Le deuxième objectif est d'associer une mécanistique cérébrale aux changements comportementaux que l'on pourra observer. Il a été démontré que certaines chimiothérapies entraînent une altération des précurseurs progéniteurs du système nerveux central à l'âge adulte. On observe une augmentation de la mort cellulaire des cellules souches neurales localisées dans l'hippocampe. Ce sont dans les

régions hippocampiques et sous-ventriculaires que l'on observe les effets les plus délétères. L'idée est de développer des tests comportementaux qui seront associés à une plasticité cérébrale donnée et qui permettront de cibler quelles altérations cellulaires ont conduit à quelles altérations en termes de comportement. L'idée de notre projet a été de rechercher chez des sujets jeunes et âgés l'impact d'une chimiothérapie adjuvante. Nous avons utilisé quatre groupes de souris chez lesquelles nous avons administré du 5-Fluorouracile à raison d'une fois par semaine pendant trois semaines, puis nous avons laissé un délai de trois semaines avant de démarrer les tests comportementaux. Nous avons mesuré des niveaux d'anxiété et de dépression post-traitement pour voir si la chimiothérapie en tant que telle pouvait avoir une répercussion sur l'émotion. On observe que globalement, des souris âgées ont un degré d'anxiété supérieur aux souris jeunes, mais qu'en revanche, le traitement chimio thérapeutique n'altère pas particulièrement cette anxiété chez les animaux. Au niveau de l'apprentissage et de la mémorisation, on observe qu'une souris jeune apprend très bien au bout de quatre jours de test, tandis que les souris âgées ont un déficit d'apprentissage. En revanche, le traitement chimio thérapeutique n'altère pas le processus d'apprentissage. Par ailleurs, on peut noter une altération de la flexibilité comportementale de l'animal suite au traitement au 5-FU. Globalement, les sujets âgés sont déjà déficitaires dans les tests d'apprentissage de mémoire et de flexibilité comportementale. Le traitement au 5-FU a un effet spécifique sur la flexibilité. Enfin, qu'une souris soit jeune ou âgée, elle explore de la même manière un objet nouveau, mais le traitement au 5-FU entraîne une augmentation du temps d'exploration de l'objet nouveau. Nous interprétons cet effet par une hyperréactivité à la nouveauté et donc une altération de la flexibilité comportementale. En revanche, l'activité locomotrice n'est pas modifiée.

En conclusion, nous suspectons qu'il y ait un effet direct très spécifique du 5-FU sur les sujets jeunes et âgés, entraînant une modification de la flexibilité comportementale, c'est-à-dire une difficulté d'adaptation à un changement environnemental, à un changement de consigne. Cet effet est celui de la chimiothérapie. Nous avons donc testé des combinaisons de chimiothérapie, notamment 5-FU/ Oxaliplatine, en injectant l'Oxaliplatine dans une solution de glucose. Nous sommes rendu compte qu'il n'y avait aucune altération comportementale des animaux traités par une combinaison en glucose. Nous nous sommes demandé si ce glucose avait pu protéger les animaux au moment des injections des altérations entraînées par la chimiothérapie. Après des tests, nous avons constaté que le 5-FU co-injecté avec du glucose n'entraînait plus une altération de la flexibilité comportementale.

Cette spécificité d'action est forcément liée à un mécanisme cérébral particulier. La flexibilité comportementale semble liée à la production de nouveaux neurones à l'âge adulte, venant de la neurogenèse et de niches vasculaires dans lesquelles les cellules souches neurales sont localisées.

Enfin, l'intérêt du modèle animal est clairement une meilleure connaissance de l'impact des traitements en tant que tels sur les fonctions cognitives, qui permettrait d'adapter les traitements chez les patients âgés mais aussi les sujets jeunes, et de définir des groupes à risque de développer des troubles cognitifs. L'intérêt est aussi de pouvoir tester des neuroprotectants au moment de la chimiothérapie et en condition post-chimiothérapie.

Pierre FORMSTECHE

Dans les tests in vitro des cellules souches, avez-vous vérifié si la molécule franchissait la barrière hémato encéphalite ?

Hélène CASTEL

A l'heure actuelle, personne ne peut démontrer clairement qu'il s'agit d'un effet direct de la chimiothérapie sur les cellules souches neurales. Dans le projet du Procan, nous souhaitons étiqueter de façon fluorescente les chimiothérapies que nous allons administrer chez les

animaux, et nous allons tenter de repérer les zones de contact de la chimiothérapie et de perfusion dans le parenchyme cérébral afin de rechercher s'il y a effectivement un passage de la barrière hémato encéphalite pour ces chimiothérapies, ou s'il y a une altération vasculaire dans des zones particulières, notamment les zones neurogéniques dans le cadre de ces niches vasculaires. Il y a probablement une communication vasculaire qui est privilégiée dans les zones neurogéniques et au niveau corticofrontal.

Intervenant

Quelle est votre hypothèse concernant l'utilisation du glucose en même temps que du 5-Fluorouracile ?

Hélène CASTEL

Nous nous sommes rendu compte de plusieurs choses. Lorsque l'on a administré le glucose en même temps que le 5-Fluorouracile, les animaux qui ont reçu cette combinaison n'ont quasiment pas perdu de poids, alors que les animaux qui reçoivent le 5-Fluorouracile dans de l'eau ou dans une solution saline ont une perte de poids. Cela pourrait être un effet lié à la perte de poids systématique et répétée ou cours des chimiothérapies ou des activités métaboliques périphériques qui pourrait avoir une répercussion au niveau cérébral. Notre hypothèse est de comprendre ce qui s'est passé, on incrimine la glycémie. Au niveau de ces niches vasculaires, le métabolisme est amplifié puisque ce sont les zones où l'activité cérébrale est en communication étroite avec l'activité vasculaire. Cela peut être l'insulinémie liée à l'injection de glucose, c'est quelque chose qui a été démontré dans des études comportementales et in vitro, à savoir que l'insuline avait un effet neuroprotecteur sur les cellules souches neurales et donc ces activités métaboliques périphériques.

Intervenant

En clinique, il y a une différence de profil de toxicité lorsque l'on donne du 5-FU de manière discontinue par rapport au 5-FU continu. Ce dernier en perfusion s'administre plutôt parce que c'est la pratique, mais il y a maintenant des prodrogues par voie orale, la Capécitabine, et le profil de toxicité est complètement différent entre le 5-FU haute dose que l'on donne une fois par semaine et le 5-FU continu donné, de type Capécitabine. Avez-vous testé différentes manières de donner le 5-FU ?

Hélène CASTEL

C'est un point sur lequel il faudrait travailler, puisque cela participe, au moment de la thérapie, à éviter ces altérations cognitives. Nous pourrions utiliser une pompe à ailette de manière à perfuser en continu de faibles concentrations de chimiothérapie. Il semble qu'une glycémie à chaque repas pourrait permettre au corps et à son métabolisme général de compenser les effets d'une concentration de 5-FU en permanence.

Intervenant

Si vous voulez tester des molécules qui protégeraient les cellules souches neurales de l'effet délétère de ces molécules, il faudra vérifier qu'elles n'aient pas un effet inhibiteur de l'effet pharmacologique sur les cellules tumorales.

Quels tests utiliser pour évaluer les troubles cognitifs en cancérologie ?

Bénédicte GIFFARD, U923 Inserm-EPHE, Université de Caen

Les troubles cognitifs des patients ont été observés dans différentes études, aux différentes phases de la maladie. Ce sont des troubles qui peuvent aller de dysfonctionnements cognitifs légers à des états démentiels plus sévères. Ce qui nous intéresse ici sont essentiellement des dysfonctionnements cognitifs légers que l'on observe chez les patients en l'absence de tumeurs cérébrales dans les cancers non métastatiques. Ces troubles cognitifs ont été

qualifiés de « Chemobrain », et les différentes études montrent qu'il s'agissait surtout de vitesse de traitement, de mémoire épisodique.

S'agissant des objectifs de l'examen neuropsychologique en cancérologie, il n'y a pas de visée diagnostique ou thérapeutique directe. Il s'agit de comprendre l'impact de la chimiothérapie, de l'influence sur la qualité de vie, sur la reprise d'une activité professionnelle. D'un point de vue pratique, il s'agirait d'établir un profil neuropsychologique du patient afin qu'il puisse être transmis au médecin pour orienter si nécessaire le patient vers une prise en charge adaptée. Il va s'agir ici de définir une batterie destinée à évaluer les troubles cognitifs et psychopathologiques des patients avec un cancer, en sélectionnant quelques tests et des questionnaires évaluant au mieux certains domaines cognitifs. Nous ne partons pas de rien, nous avons commencé à discuter de ces outils, une synthèse est établie et il s'agirait aujourd'hui de choisir, parmi les propositions qui ont été faites de choisir les tests les plus intéressants pour répondre à notre question. La batterie d'outils a pour objectif d'évaluer des domaines cognitifs pertinents (mémoire épisodique, mémoire de travail, fonctions exécutives et attentionnelles), avoir des propriétés psychométriques qui soient adéquates au regard de cette population, et avoir une ou plusieurs formes parallèles. Au sein des tests neuropsychologiques, sur les fonctions cognitives générales, un des tests retenus est la MOCA, où les mêmes fonctions sont évaluées que dans le MMS, mais de façon plus sensible. Trois auto-évaluations sont également proposées : FACT-cog, QPC, CDS. Elles permettent d'évaluer la plainte cognitive. Le FACT-cog est une auto-évaluation des fonctions cognitives auprès de patients cancéreux. Elle vient d'être validée en français. Au niveau de ces fonctions cognitives générales, il serait bon de conserver la MOCA, et le FACT-cog pour les évaluations subjectives.

Stéphane ADAM, Département des sciences cognitives, Université de Liège

Il semblerait que l'idée soit une batterie relativement courte dans le temps et aussi sensible. Dans ce contexte, je suis un peu septique sur l'évaluation cognitive globale pour des raisons psychométriques et cliniques. Si l'on regarde le test de la MOCA, il est cliniquement assez délicat de poser la question à une personne qui est parfois très saine sur le plan cognitif de nommer les animaux dessinés. Il y a un côté infantilisant qui risque même d'être inquiétant pour les gens puisqu'ils sont confrontés à une tâche qui est manifestement facile et dans laquelle ils ne se sentent pas en difficulté. Ils peuvent penser qu'ils risquent de ne plus pouvoir dénommer des objets simples. De plus, cela risque de faire double emploi avec d'autres tests plus solides psychométriquement.

S'agissant des questionnaires d'auto-évaluation, ils sont extrêmement intéressants mais il y a deux travers dans ce type de questionnaire : il est différent pour le proche et pour le patient. Il faudrait le même questionnaire, la comparaison des deux permettant de savoir s'il y a une surestimation des troubles par le patient. Par ailleurs, dans le CDS, on demande à la personne si elle a des difficultés à se souvenir des numéros de téléphones usuels, en lui demandant d'évaluer la fréquence. Or, ce qu'on évalue là est la charge objective, la fréquence d'occurrence du trouble. C'est un élément important mais c'est un peu réducteur parce que c'est la charge subjective qui va être déterminante, c'est-à-dire de poser une question supplémentaire qui consisterait à dire : « Est-ce que cela vous gêne dans la vie de tous les jours ? ». Ce qui est déterminant pour la personne est la charge émotionnelle subjective.

Bénédicte GIFFARD

Le FACT-cog est très intéressant par rapport à ce point puisque cinq points évaluent le vécu de la personne, le ressenti.

Florence JOLY

Dans l'étude que nous menons chez les sujets âgés, nous avons une approche des proches par un sociologue et par un questionnaire développé par Véronique, qui essaye d'aborder la charge.

Véronique CHRISTOPHE, Université de Lille 3

Il s'agit du questionnaire de Zarit, que nous avons validé en cancérologie et dans d'autres pathologies comme la dépression, l'idée étant de faire de l'auto hétéro évaluation : on fait passer cette charge subjective de la pathologie, aussi bien par le patient que par la perception du proche, on croise et l'on arrive à des mesures Dyadic de charge émotionnelle. La question ici est de savoir si l'on mesure les troubles cognitifs, l'impact et le retentissement émotionnel et d'un point de vue clinique de ces troubles. Est-ce le trouble cognitif qui procure un désagrément ou une détresse émotionnelle - qui n'est pas forcément néfaste pour le patient à un moment donné – ou est-ce le fait d'avoir un trouble émotionnel qui va à un moment donné affecter le trouble cognitif ?

Intervenant

Pour revenir sur le problème du MOCA, il faut aussi s'interroger sur le niveau d'expertise et d'évaluation : est-ce dans le cadre d'une consultation spécialisée ? Dans nos services en France, tous les externes font le MMS, dont on sait qu'il n'est pas pertinent dans ce genre de situation. Peut-être serait-il plus intéressant de leur proposer le MOCA. Par ailleurs, il semble que le MOCA n'ait été validé que dans les populations âgées, voire très âgées. Il y a donc un travail à faire pour avoir des normes dans des populations plus jeunes.

Barbara COLLINS

The MOKA was widely used in the hospital environment for geriatric patients and was not appropriate in this instance. Research was on-going for an international core of neuropsychological or cognitive tests (verbal fluency, etc.). Patient complaints (as in Alzheimer's) may be the best and earliest marker, and preferable to collateral reports.

Bénédicte GIFFARD

Il est vrai que nous allons revoir des tests qui avaient été sélectionnés dans cette batterie. Il faudrait que l'on retravaille les choses au niveau de cette plainte afin d'avoir des questionnaires plus sensibles.

Stéphane ADAM

L'idée de faire quelque chose de court mais sensible est intéressante. Pour aboutir à cette tâche, il faudrait avoir une batterie plus large et reprendre des versions brèves de ces tâches intégrées dans la batterie.

Bénédicte GIFFARD

Nous abordons maintenant la mémoire épisodique et nous allons voir dans quelle mesure des tests de mémoire épisodique à modalité visuelle sont nécessaires à ajouter à une batterie qui se veut rapide et suffisamment sensible. Au sein des tests de mémoire épisodique, nous avons retenu le California Verbal Learning Test, et le Hopkins Verbal Learning test. Nous avons également évoqué le Grober & Buschke, tâche que l'on utilise beaucoup chez des patients âgés qui ont une maladie dégénérative. C'est un test qui a été utilisé auprès des patients cancéreux et nous n'avons pas observé pour le moment de résultats significativement délétères, sachant que les tests ont été faits avant chimiothérapie. Peut-être que des personnes dans la salle connaissent le Hopkins Verbal Learning test ?

Barbara COLLINS

We used the Hopkins Test, but that the patient learning curve meant that here as in all tests, results were liable to differ on second or later administration. The California system had been

started, and I would forward results. Computerized batteries might be a useful alternative. In addition to a battery of executive function tests, other tests were suggested.

Stéphane ADAM

Dans le domaine de la sclérose en plaque, l'élaboration d'une batterie spécifique d'évaluation des fonctions cognitives a été un sujet de recherche, un travail a été fait au niveau français pour lequel, au niveau de la mémoire, la tâche utilisée est le « Rappel Libre Sélectif 15 items », s'agissant de 15 mots qui n'ont pas de lien sémantique entre eux. C'est une tâche beaucoup plus sensible, et nous devons considérer le fait que dans le cancer, il y a des gens qui peuvent avoir trente ans comme d'autres 70. Ce n'est pas la même évaluation et il faut considérer ce problème dans l'élaboration d'une batterie.

Florence JOLY

Si nous voulons que nos résultats soient reproductibles et comparés aux équipes anglo-saxonnes, il faut utiliser des outils utilisés partout. Après, peut-être faut-il réfléchir à des types d'outils plus spécifiques que nous pourrions développer pour répondre à des questions au sein de nos études. Dans le cadre de la Task-force, il y a une évolution générale d'avoir une batterie commune de toutes les études que nous allons mettre en place en cancérologie clinique, quitte ensuite à rajouter d'autres outils plus spécifiques.

Bénédicte GIFFARD

Nous sommes ici à un niveau clinique, de pouvoir détecter au mieux le trouble du patient que l'on voit en consultation afin de l'orienter vers une prise en charge.

S'agissant des modalités, nous avons évoqué le « Doors (and People) test », le « Test de la ruche ». Est-ce que ce sont des tests complémentaires par rapport aux tests verbaux ? Par rapport à notre objectif, ce n'est peut-être pas nécessaire.

Concernant la mémoire de travail et fonctions exécutives, nous avons évoqué les « Subtests de la WAIS IMT », avec l'indice de mémoire de travail, utilisé de façon très fréquente. La « TMT » permet d'évaluer la flexibilité du patient.

Stéphane ADAM

Pour certaines tâches qui mesurent la flexibilité mentale, il est préférable d'aller d'emblée vers des épreuves informatisées. Qu'est-il intégré dans le Task-force en flexibilité mentale ?

Barbara COLLINS

I personally found the Brown Peterson test sensitive, and I advocated it in the Task Force.

Stéphane ADAM

Le Brown-Peterson est effectivement une tâche très sensible. De nombreuses personnes âgées normales vont avoir une difficulté à cette tâche.

Jacques GASNAULT, CHU Kremlin-Bicêtre

Il y aurait besoin de tests qui soient assez sensibles puisque l'on va détecter des modifications cognitives mineures. Cela s'oppose à la nécessité de tenir compte de la population qui comprend beaucoup de sujets âgés. Il y a une décision à prendre par rapport à cette double obligation. Il me semble par ailleurs avoir constaté chez les sujets cancéreux les troubles attentionnels. Les tests dont nous avons parlé n'ont pas l'air de mesurer spécifiquement l'attention.

Stéphane ADAM

La flexibilité est un test attentionnel. Il existe des versions informatisées en tâches de flexibilité, dans une batterie attentionnelle connue, la TEA.

Bénédicte GIFFARD

D'autres tests avaient été proposés pour les ressources attentionnelles, comme les « Tests de barrage », et notamment la « Double tâche de Baddeley » pour des patients qui semblent avoir des difficultés à réaliser des multitâches. Par ailleurs, l'idéal serait d'avoir des tests qui soient normés au mieux en fonction de l'âge des patients. Il n'est pas certain qu'une double batterie soit facilement applicable.

Stéphane ADAM

La difficulté est alors de trouver une tâche pour laquelle on puisse observer chez une personne âgée une performance qui n'est pas « plancher ».

Bénédicte GIFFARD

S'agissant du test de Pasat, en quoi a-t-il été modifié ? Est-ce en termes de difficulté ?

Barbara COLLINS

Stephen Rayo's development of another test was praised, provided that the less threatening 3 second stimulus interval was adopted.

François PUISIEUX

Concernant la nécessité de normer en fonction de l'âge, c'est quelque chose qui me dérange en tant que gériatre. Par définition, la première caractéristique de la population âgée est d'être extrêmement hétérogène. Peut-être faudrait-il essayer de définir un seuil au-delà duquel se trouve un risque avec des conséquences ?

Stéphane ADAM

C'est effectivement un débat dans la littérature sur le vieillissement. Dans certaines études, on va comparer la performance de personnes âgées à celle de sujets jeunes. C'est aberrant puisque c'est lié à l'idée que la personne âgée doit garder un fonctionnement cognitif qui soit celui de la personne jeune. Il y a beaucoup de tests qui existent et qui ont des propriétés psychométriques suffisantes pour détecter un niveau de fonctionnement chez la personne âgée qui est inférieur à celui de la population qui lui correspond.

D'autre part, un élément semble important : avoir une évaluation sensible du fonctionnement cognitif et de façon répétée, dans un contexte de prévention de ces troubles. Il y a 30% de la population cancéreuse qui présente des symptômes cognitifs qui perdurent dans le temps, quelles en sont les causes ? Pour établir le déterminant, il faut des mesures aussi sensibles que possibles, mais cela peut être un bilan d'une heure.

Bénédicte GIFFARD

Merci d'avoir participer à ce débat qui nous a permis de bien avancer dans la réflexion de ce type de batterie.

Spécificité du sujet âgé

- **Le point de vue du gériatre :**

François PUISIEUX, Hôpital gériatrique des bateliers, Lille

Il y a plusieurs façons d'aborder le lien entre troubles cognitifs et cancer. La première concerne les conséquences des traitements du cancer sur la cognition et des dysfonctionnements apparaissant. Une autre façon d'envisager cette question est de penser à la prise en charge du cancer chez un patient atteint d'une maladie de la mémoire. L'étiquette « maladie d'Alzheimer » conduit très souvent en gériatrie, quel que soit le motif d'arrivée de la personne aux urgences et il nous arrive très souvent, chez des patients

connus pour avoir une maladie de la mémoire, de découvrir un cancer. C'est une situation que l'on rencontre fréquemment, et cela n'a rien d'étonnant puisque les cancers et la maladie d'Alzheimer ou les maladies apparentées sont d'abord des pathologies du sujet âgé. C'est cependant une situation que l'on peut ignorer puisque beaucoup de maladies de la mémoire sont ignorées. Si l'on n'utilise pas de test destiné à repérer les troubles cognitifs, on va ignorer la maladie d'Alzheimer, même dans un milieu cancérologique. Lorsque l'on utilise de manière systématique un test cognitif pour repérer les troubles, on trouve chez le patient âgé cancéreux des prévalences importantes. Cette problématique de l'association cancer/maladie de la mémoire va se poser de façon de plus en plus fréquente dans les années à venir pour tous ceux qui sont amenés à prendre en charge des patients âgés atteints de cancer.

Lorsque l'on parle de troubles cognitifs, on ne parle pas nécessairement de démence. Toute démence n'est pas une maladie d'Alzheimer. Lorsque l'on fait le diagnostic de troubles cognitifs, encore faut-il affirmer le diagnostic de démence et encore faut-il en trouver l'étiologie car le pronostic n'est pas le même dans ces différentes pathologies de la mémoire. Par ailleurs, deux publications suggèrent que la situation d'association cancer/maladie d'Alzheimer est peut-être moins fréquente que ne le voudrait le hasard, puisque le fait d'avoir une maladie d'Alzheimer diminuerait le risque de développer un cancer. Il semblerait qu'un mécanisme commun, intervenant dans les deux pathologies, protège de l'une et expose à l'autre. Une hypothèse soulevée par ces publications serait des phénomènes d'apoptose, dont on sait qu'ils sont accrus dans la maladie d'Alzheimer. Lorsqu'une personne est atteinte d'un cancer et présente aussi des troubles cognitifs, notamment à un stade de démence, le traitement mis en œuvre est différent. La maladie d'Alzheimer réduit considérablement l'espérance de vie, sachant que plus la maladie est à un stade sévère, moins l'espérance de vie est importante. D'autres facteurs impactent sur l'espérance de vie, notamment les comorbidités. Nous disposons d'un certain nombre d'outils qui permettent d'évaluer l'espérance de vie chez un patient âgé en fonction de certains paramètres, en particulier des comorbidités. Il est à noter qu'en présence d'une démence, il y a 33% de décès six mois après le diagnostic du cancer. Par ailleurs, l'impact du stade du cancer sur la survie est moins fort chez les patients atteints de démence que chez les patients qui n'ont pas de démence. L'excès de mortalité chez le patient dément s'explique par un lien direct au cancer mais surtout par un excès de mortalité non lié au cancer. Lorsqu'il y a des troubles cognitifs, la prise en charge du cancer diffère. On découvre plus souvent le cancer à un stade évolué.

Dans l'étude de Gupta, sur 17 500 patients âgés avec un cancer invasif du colon, lorsqu'un diagnostic de démence était connu avant la découverte du cancer, on fait moins de biopsie, on réalise moins le bilan d'extension du cancer. De même, moins de mammographies sont proposées à des patientes qui sont à un stade sévère ou moyennement sévère de démence, comparé à des patientes à un stade léger. On peut comprendre que la prise en charge du cancer chez un patient atteint de démence soit plus difficile. Les bénéfices attendus sont moins faciles à définir puisque l'espérance de vie est réduite chez un patient atteint de démence et la qualité de vie n'est pas toujours facile à mesurer. Les risques sont probablement augmentés du fait de paramètres que l'on observe très souvent chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et qui vont impacter sur la toxicité potentielle des traitements, comme la dénutrition, la confusion, la chute, la dépendance, la dépression, le défaut d'observance, le refus de soins, l'épuisement de l'aidant, et le problème du consentement du patient. Un autre élément que l'on rencontre assez souvent en gériatrie n'est pas la situation où le patient est atteint d'un cancer et d'une maladie d'Alzheimer, mais la situation où le patient est atteint d'un cancer, mais il est l'aidant de son époux (se) qui est atteint(e) de la maladie d'Alzheimer. Autant nous travaillons énormément sur l'aidant dans la maladie d'Alzheimer, autant il semble que peu de choses soient faites sur la problématique de l'aidant du patient âgé atteint de cancer. Nous avons beaucoup de données dans la maladie d'Alzheimer et l'étude la plus importante dans ce domaine est Pixel, qui a défini le profil des aidants et montré le temps considérable que consacrent les aidants à la personne

malade. 70% des conjoints et 50% des enfants consacrent plus de 6 heures par jour à aider la personne malade. 33% des familles prennent totalement en charge le patient, sans aucune aide extérieure. Il y a un retentissement de l'aide sur la santé de l'aidant. 20% des aidants déclarent différer, voire renoncer à une consultation, une hospitalisation ou un soin pour eux-mêmes par manque de temps. Ce recul de soin est encore plus marqué lorsqu'il s'agit du conjoint. 36% des conjoints déclarent consommer des somnifères et 34% des tranquillisants, suite à la maladie de leur proche. Ainsi, la maladie d'Alzheimer de la personne aidée va certainement impacter sur la prise en charge du patient atteint de cancer. Il est donc important, lorsque l'on a une personne âgée atteinte de cancer, de savoir parfaitement bien quel est son environnement et s'il n'est pas lui-même l'aidant d'une personne atteinte d'une pathologie lourde.

Pour conclure, c'est un sujet passionnant pour lequel il reste beaucoup de questions sans réponse, telles que l'intérêt du dépistage des cancers chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, et l'intérêt de traitements associés pouvant prévenir la toxicité des traitements du cancer : antioxydants, EPO. La prise en charge du cancer chez le patient atteint de démence reste un problème difficile et la collaboration entre le gériatre et l'équipe d'oncologie peut certainement amener un plus pour le repérage des troubles cognitifs et pour définir un plan de soin personnalisé.

- **Le point de vue de l'oncologue :**

Olivier RIGAL, Centre Henri Becquerel, Rouen

Des évolutions de la cancérologie ces dernières années ont amené à s'intéresser à ce sujet : le développement des soins oncologiques de support, où l'on s'adresse au patient dans sa globalité mais aussi aux proches, et au développement de l'oncogériatrie et un intérêt croissant pour la qualité de vie de nos patients.

Au niveau des troubles cognitifs, nous pouvons en répertorier trois du point de vue de l'oncologue : les syndromes démentiels préexistants ou non au cancer, le syndrome confusionnel et les troubles cognitifs mineurs. Quelle peut être la place de l'oncologue par rapport à l'évaluation des fonctions cognitives et faut-il le faire systématiquement ? C'est un point à définir.

Quelles sont les difficultés pressenties par l'oncologue ? Elles vont être de délivrer au patient une information adaptée et recueillir son consentement « éclairé », de participer aux protocoles de recherche clinique, la compliance thérapeutique risque théoriquement d'être diminuée, des difficultés pour reconnaître et gérer les effets secondaires des traitements carcinologiques, le risque d'aggraver des troubles cognitifs préexistants.

En termes d'étude spécifique évaluant l'impact cognitif de la chimiothérapie chez la personne âgée, il n'y a quasiment rien. Une étude a évalué de façon subjective le ressenti des patients de plus de 65 ans qui recevaient une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein, sous la forme d'un auto-questionnaire avec une évaluation avant la chimiothérapie et six mois après le traitement. D'emblée, avant le traitement, 64% déclaraient avoir une mémoire en dessous de la moyenne. A six mois, 51% des patients décrivaient une altération de leur ressenti par rapport à d'éventuels troubles mnésiques et les choses étaient beaucoup plus marquées lorsque l'emblée ils déclaraient avoir une mémoire en dessous de la moyenne. Pour une évaluation objective, en combinant une évaluation neuropsychologique et gériatrique, on observait pour 39% des patientes une détérioration de leurs fonctions cognitives à six mois.

En termes de prévention des troubles cognitifs en oncologie, l'anticipation est importante, de même que la prise en charge conjointe oncologue/gériatre/ neuropsychologue, une évaluation initiale du « risque cognitif », une interrogation sur le suivi, il faut prévenir les

situations à risque. Peut-être faut-il informer les patients sur le risque de survenue d'éventuels troubles cognitifs, mais à ce jour, nous n'avons pas suffisamment d'arguments pour faire une information auprès de nos patientes lorsque nous allons leur faire une chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein. Il y a par ailleurs tout un développement à faire sur une approche pharmacologique ou cognitive pour prévenir le risque d'apparition de troubles cognitifs.

En conclusion, du point de vue de l'oncologue, c'est une problématique fréquente mais méconnue, insuffisamment dépistée et prise en charge, avec un impact réel en pratique clinique courante. Quelle doit être notre prise en compte lors des choix thérapeutiques? La prise en charge conjointe gériatre-oncologue est à développer et il y a un intérêt à mettre en place des études cliniques telles qu'elles existent actuellement et sont amenées à se développer.

VIH et troubles cognitifs : quels problèmes, quelles solutions ?

Dr Jacques GASNAULT, CHU Kremlin-Bicêtre

Le virus VIH est un virus neurotrope qui pénètre très tôt au cours de l'infection dans le cerveau. Nous avons donc la problématique d'éradiquer le virus du cerveau, et nos médicaments ont besoin d'y aller. Au niveau de la situation en termes d'épidémie et de traitement, à l'heure actuelle, 85% des personnes suivies pour VIH sont sous traitement antirétroviral et 70% des patients ont une charge virale indétectable. 46% des patients traités ont un taux de CD4 > 500/μL. Ces deux objectifs : + 500 CD4 et une charge virale indétectable, sont associés dans des modèles à une espérance de vie qui est proche de la population de référence. C'est dans ce contexte que surviennent ou persistent des troubles neurocognitifs. Pour pouvoir dire que les troubles sont liés au VIH, il faut avoir exploré la possibilité que ces troubles puissent être liés à une comorbidité. Il a été défini plusieurs niveaux d'interférence avec la comorbidité et il y a toute une catégorie où nous ne pouvons pas retenir le VIH en raison des interférences de ces comorbidités. Toutefois, certaines des comorbidités peuvent être des facteurs favorisant pour une meilleure infection du cerveau. Par ailleurs, notre population utilise fréquemment des psychotropes et nous savons que cela peut finir par avoir un impact. Il existe en outre une interférence avec les manifestations d'anxiété ou de dépression qui peuvent modifier les fonctions cognitives. Enfin, nous avons de nombreux patients qui ont des problématiques de structure ou de personnalité et qui peuvent donner une empreinte particulière à l'expression des troubles cognitifs. Ces formes de démences associées au VIH que nous connaissions dans les années 80 ont diminué par 10 en six ans par l'introduction de la trithérapie.

Quels sont les enjeux du dépistage de ces troubles cognitifs ? Ce sont les difficultés dans les activités complexes de la vie quotidienne, l'observance thérapeutique médiocre et le risque évolutif, à savoir le risque d'évoluer vers un déficit plus sévère. Une des questions qui émergent ces dernières années est de savoir s'il faut dépister ces patients – probablement-, et comment le faire ? A l'heure actuelle, le dépistage ne peut être que clinique, nous n'avons pas d'imagerie accessible facilement qui permettrait de faire ce type de dépistage. Il ne faut pas oublier que pour nous, cela correspond à des milliers de patients, nous pourrions recommander de faire des évaluations approfondies, mais les tests seraient moins rapides et nous ne pouvons pas le faire. Il y a donc un mouvement d'aller vers des évaluations très simples pour faire un premier screening des patients, quitte ensuite à les orienter vers des consultations plus spécialisées.

Y a-t-il un intérêt pour les échelles composites ? Le MMS n'est pas approprié si l'on veut dépister ces patients. Le MOCA est peut-être plus intéressant, mais il comporte des limites puisqu'il n'a pas été étalonné dans des populations comparables. Il a été développé, en

particulier dans les pays anglo-saxons, un certain nombre de batteries de tests très courts, comme le « Brief Neurocognitive Screen », « l'International HIV Dementia Scale », de même que des auto-questionnaires qui peuvent aider les cliniciens à se rendre compte que leurs patients ont des difficultés. A ce titre, notre questionnaire de plainte cognitive porte sur trois questions : les troubles de la mémoire, la lenteur et l'attention, ce nous permet d'avoir une première approche des patients. Certes, ce n'est pas parfait, peut-être faudrait-il solliciter les proches mais nous avons parfois une difficulté à ce niveau puisque nos patients sont souvent isolés. Il est à noter que dans le suivi des patients VIH, il y a une journée de synthèse annuelle où nous devons faire un minimum d'examen, ce qui permet d'intégrer différents tests d'évaluation pour avoir une idée de l'évolution de nos patients.

Qui dépister en priorité ? Nous ne pouvons pas dépister tout le monde, en tout cas dans des délais raisonnables. Dans le rapport Yéni de 2008, nous avons fait des propositions sur les populations à dépister en priorité. Pour ce faire, on peut s'appuyer sur les facteurs connus associés au VIH, la plupart étant des facteurs qui ne sont pas spécifiques à la situation du VIH : un âge plus élevé, avoir une faible réserve cognitive, une insulino-résistance, un diabète, un usage de psychotropes et de toxiques, une mauvaise observance et des polymorphismes (ApoE4). Il y a également des facteurs liés au virus, comme le fait d'avoir une infection non contrôlée, une longue durée d'infection chronique, un nadir CD4 bas, certains variants du virus qui seraient plus neurotoxiques que d'autres, et la co-infection par l'hépatite C.

La question actuelle est de savoir pourquoi nous avons des troubles qui persistent alors que la plupart des patients ont une virémie indétectable. Nous pouvons parler du rôle des comorbidités, du problème de l'activité insuffisante des antirétroviraux dans le système nerveux central, de la persistance d'une neuro-inflammation chronique, et de la neurotoxicité des antirétroviraux.

Un sujet qui a été beaucoup débattu a été de savoir si la charge virale VIH détectée dans le LCR est un marqueur d'atteinte neurocognitive. Si l'on regarde les multi thérapies, on voit qu'il y a un certain parallélisme entre les niveaux de charge virale et le fait d'avoir ou non des troubles cognitifs. Cela est vrai dans les situations d'absence de traitement, mais ça l'est beaucoup moins dans la période actuelle où la plupart des patients sont traités et sont en succès virologique. En revanche, on identifie qu'un certain nombre de patients qui sont en succès virologique dans le sang ont du virus que l'on peut détecter dans le LCR. Une des questions dont la réponse reste encore controversée est de savoir si le fait d'avoir ce type de répllication uniquement dans le compartiment cérébral peut avoir un impact sur les fonctions cognitives.

Le risque de neurodégénérescence est un sujet qui commence à émerger. Certaines études montrent que dans un certain nombre de cohortes, on commence à observer une évolution du phénotype clinique, décrit de façon antérieure comme des atteintes sous-corticales, mais nous commençons à voir des patients avec des atteintes néocorticales, ce qui pose la question de savoir si nous ne sommes pas en présence de patients qui évolueraient vers la maladie d'Alzheimer.

S'agissant plus précisément de la problématique des antirétroviraux, pour nous, la question de leur pénétration est quelque chose de critique. C'est un sujet très étudié depuis une dizaine d'années et nous avons bâti des modèles d'utilisation des antirétroviraux basés sur leur capacité à mieux pénétrer dans le cerveau. La classification des antirétroviraux s'appelle le score CHARTER, réalisée à partir de données fournies par les firmes, où nous avons fait pour chaque molécule une estimation de leur capacité à pénétrer dans le compartiment cérébral, et de déterminer un score pour une association donnée. Ce score est validé d'un point de vue virologique. En revanche, pour la validation clinique, nous butons sur des écueils, notamment le fait qu'aucune étude contrôlée n'ait testé ce type de stratégie.

Concernant la neurotoxicité, le sujet est beaucoup abordé dans les discussions, mais la littérature apporte peu de preuves. Quelques molécules comme l'Efavirenz sont connues pour donner des effets neuropsychiatriques établis, ce sont essentiellement des troubles neurosensoriels mais également des troubles du sommeil, voire des syndromes dépressifs, ce sont souvent des effets précoces, peu d'effets rémanents à long terme. En revanche, à long terme, il n'y a pas d'impact sur la cognition. Une autre question porte sur les accidents de restauration immunitaire, qui dans certains cas peuvent avoir un impact cérébral. Il s'agit d'un accident qui n'a pas grand-chose à voir avec de la toxicité directe.

Comment pouvons-nous envisager d'explorer nos patients ? Nous pouvons recueillir la plainte cognitive, faire des tests, puis nous allons confirmer ou non les résultats avec une évaluation plus détaillée. S'il n'y a pas de troubles identifiés, nous allons rechercher le syndrome dépressif. Si l'on confirme un trouble, la question va être de savoir si le patient est contrôlé sur le plan VIH ou pas. S'il n'est pas contrôlé, on va adapter le traitement. S'il est contrôlé va se poser la question des comorbidités, avec des enquêtes détaillées. Faire des explorations morphologiques ou du LCR va prendre de l'importance. On va ensuite regarder si les patients ont une charge virale détectable ou pas dans le LCR. Cela va déterminer des modifications de stratégie thérapeutique. Ce sera aussi peut-être la place pour des traitements adjuvants, sachant que dans les études contrôlées dans le contexte du VIH, peu de choses ont montré une efficacité. Nous avons par ailleurs d'autres actions à mener autour de la question des facteurs de risque (hypertension, diabète...), et de l'amélioration de la gestion des psychotropes.

Emotion et Cancer

- Troubles de la régulation émotionnelle et cancer : quelles perspectives :

Véronique CHRISTOPHE, Université de Lille 3

L'idée ici est de voir en quoi les troubles de la régulation émotionnelle peuvent être importants à étudier dans le cadre de la pathologie cancéreuse et quels liens ils peuvent avoir avec les troubles cognitifs.

L'émotion est un facteur multidimensionnel qui présente différentes composantes : une composante physiologique, une composante motrice expressive, une composante subjective cognitive et une composante sociale. Lorsque l'émotion apparaît, que l'on annonce une mauvaise nouvelle, on va avoir une modification de l'état interne et social du sujet qui va devoir restaurer son homéostasie interne mais aussi avec son environnement social. C'est la régulation des émotions. Il y a alors deux types de processus qui se mettent en place : les processus de régulation des émotions, qui vont être en amont de la réponse émotionnelle que l'on peut observer. Ces processus sont d'ordre cognitif, physiologique, ils sont affectés par les contingences sociales et contextuelles et par les apprentissages précoces que l'on a eus. Il y a ensuite les processus de régulation par les émotions, une fois que l'émotion est apparue. Il s'agit des conséquences de la réponse émotionnelle. Ce sont des processus cognitifs, physiologiques, qui vont être conscients ou non. Ils vont augmenter ou diminuer la détresse émotionnelle ressentie et son intensité.

Il peut y avoir des troubles de la régulation émotionnelle et de la réponse émotionnelle. Certaines personnes qui présentent des troubles de conscience émotionnelle ne vont pas pouvoir détecter l'émotion qu'ils ressentent. La question est de savoir si l'on doit toujours, face à une situation de mauvaise nouvelle, exprimer une émotion.

Dans les processus de régulation des émotions et les processus de régulation par les émotions, on constate encore deux types de stratégies qui peuvent intervenir : les processus

d'autorégulation, c'est-à-dire les processus internes que le sujet a acquis au fur et à mesure de son évolution et de sa socialisation. Ils sont affectés par des processus de régulation sociale, à savoir que l'individu est dans une interaction avec autrui, que la manière dont il apprend à réguler ses émotions de manière interne est affectée par la manière dont il est en interaction avec son environnement. Les deux types de processus s'autoalimentent les uns avec les autres. Ces processus sont dynamiques dans le temps, les choses ne sont pas statiques, elles sont dépendantes des caractéristiques des patients, des soignants et des contingences sociales et contextuelles.

Les troubles cognitifs liés aux traitements anticancéreux sont-ils associés à des troubles spécifiques de la régulation émotionnelle, est une question qu'il faut se poser. Par ailleurs, les programmes de remédiation cognitive doivent-ils prendre en compte et/ou être couplés avec des programmes de remédiation émotionnelle ?

En outre, la réponse émotionnelle inadaptée est un critère de jugement. Il est vrai que nous détestons que nos patients cancéreux soient dépressifs. Toutefois, on peut penser que lorsqu'on annonce à quelqu'un qu'il a un cancer, qu'il passe par une phase de décompensation dépressive et ce n'est pas mal adapté. S'il n'y avait pas cet épisode de dépression, on pourrait dire qu'il y a un problème. Tout dépend de la temporalité des choses. Prendre en compte le patient, c'est prendre en compte le vécu de son entourage, ses proches, mais aussi du médecin. Ainsi, nous travaillons actuellement sur les stratégies de régulation émotionnelle mises en place par les praticiens pour faire l'annonce de mauvaises nouvelles.

- **La consultation mémoire en cancérologie : expérience de l'IGR :**

Isabelle LEGER, Institut Gustave Roussy, Villejuif

La consultation mémoire est récente, elle a été officiellement ouverte en septembre 2009. Depuis quelques années, nous constatons que les patients sous chimiothérapies ou hormonothérapies présentent des troubles cognitifs, lesquels sont particulièrement axés sur les fonctions mnésiques. Globalement, ces troubles diminuent et sont réversibles entre 12 et 18 mois après l'arrêt des traitements. Pourtant, en consultation psychologique, nous constatons que nos patients se plaignent toujours et très fortement de difficultés au quotidien. Ces difficultés cognitives ne sont pas sans incidence sur leur qualité de vie. C'est dans ce contexte que nous avons ouvert notre consultation mémoire, pour une prise en charge psychosociale. Elle a été ouverte aux femmes ayant été traitées au moins 12 mois pour un cancer du sein non métastatique. Son objectif est triple : identifier et décrire les plaintes cognitives, repérer les étiologies potentielles, prendre en charge les symptômes lorsque cela est possible, y compris dans leurs conséquences potentielles au plan familial et socioprofessionnel.

Sachant que nous confrontés à un problème de temps, nous avons essayé de faire une batterie extrêmement courte, divisée en trois temps : un temps d'accueil du patient où l'on relève le maximum d'informations, comment les émotions du patient ont bougé au cours des traitements. Nous avons ensuite une batterie neuropsychologique, les résultats étant immédiatement restitués au patient avec une proposition d'accompagnement. Un compte rendu écrit est adressé au médecin référent de l'IGR et au médecin généraliste.

Au niveau des résultats, qui concernent 10 patientes, la plainte cognitive la plus fréquente est la perte de mémoire. Les résultats aux tests neuropsychologiques sont globalement bons, normaux et comparables à ceux obtenus par les sujets contrôles appariés en âge et en niveau socioprofessionnel pour 8 patientes. Les quelques difficultés non pathologiques rencontrées concernent un ralentissement et des ruptures attentionnelles aux épreuves de concentration, de mémoire de travail et en situation d'attention double ou alternée, un ralentissement et quelques intrusions sémantiques en cours d'apprentissage aux épreuves

d'apprentissage d'informations nouvelles, tant en modalité verbale que visuelle. Ces 8 patientes étaient relativement rassurées à la fin de la consultation. Elles sont reparties avec des « astuces » d'aide au rappel (exercices mnémotechniques, images mentales, double encodage...). Deux patientes ont bénéficié d'un complément de bilan en cours de test et se sont vu proposer une consultation en service de neurologie suite à une suspicion de démence.

100% des patientes étaient anxieuses aux tests, 50% d'entre elles reconnaissaient l'être mais avouaient ne pas l'avoir livré à leur entourage. Quatre patientes ont été diagnostiquées dépressives. Elles ont accepté de rencontrer le psychiatre de l'unité. Elles ont eu un traitement psychotrope et vont mieux. Les troubles cognitifs ont disparu. 80 % des patientes acceptent de prendre en charge leurs difficultés psychologiques, leurs douleurs, et leur fatigue en acceptant de rencontrer des professionnels pour y faire face.

En conclusion, les résultats sont satisfaisants, une consultation mémoire en cancérologie est faisable. En revanche, nous risquons d'être rapidement confrontés à des difficultés de recrutement, sachant que beaucoup de femmes se plaignent de troubles cognitifs. La consultation mémoire montre une discordance entre la plainte cognitive et le trouble cognitif objectif. Il existe une forte corrélation entre la plainte cognitive objective et les scores obtenus aux échelles d'humeur. Cette consultation est une opportunité pour les patients d'exclure toute difficulté cognitive et de prendre conscience de leur difficulté émotionnelle. S'agissant des perspectives, si un financement est possible, nous souhaiterions étendre cette consultation à d'autres pathologies cancéreuses, non métastatiques, à un an des traitements. Une évaluation à terme de cette consultation serait souhaitable, pour connaître son impact sur la qualité de vie des patients.

Sandrine VANDENBOSSCHE, Université libre de Bruxelles

Ne serait-il pas souhaitable de prendre ces patients en charge avant les 12 mois, sachant que ces femmes doivent souvent reprendre leur travail rapidement. Cela aiderait à les rassurer.

Isabelle LEGER

La consultation avait pour but de suivre la littérature qui indique qu'il peut encore y avoir une neurotoxicité des traitements 12 mois après.

Intervenant

Les modifications émotionnelles au cours du temps sont faites d'une adaptation à des éléments émotionnels ou traumatiques. Il est évident que ce qui est adaptatif pour le sujet peut être conçu par le soignant comme non adapté : des crises de pleurs, des colères, des revendications qui peuvent être tout à fait favorables à l'évolution du soigné, qui peuvent être considéré comme inadaptés et demander une réponse par des psychotropes alors qu'il n'est sûr que ce soit utile pour le patient.

Par ailleurs, il y a des émotions sociales comme la honte qui sont très importantes dans le cancer. Il y a des émotions dont on parle peu et qui sont très importantes dans la régulation générale de l'homéostasie comme la haine et la colère. Peu d'études sont faites sur ces émotions.

D'autre part, la dépression n'est pas toujours un élément néfaste, même si cela peut être reconnu comme pathologique. Quel est l'intérêt de la prise en charge des éléments cognitifs ? Quel est le but final ? Est-ce l'adaptation du patient à retourner dans la vie active ? Est-ce une meilleure estime de soi ? Peut-être y a-t-il une dimension commune aux psychiatres et aux neuropsychologues, qui est le sentiment de soi.

Comment remédier aux troubles cognitifs observés en cancérologie ?

- Approche pharmacologique :

Jean-Sébastien GUILLAMO, CHU de Caen

Cette présentation va se focaliser sur les patients ayant eu des tumeurs cérébrales et qui ont eu des complications de leur traitement, de la radiothérapie de l'encéphale.

Les troubles cognitifs sont fréquents chez les patients qui ont des tumeurs cérébrales du fait du développement de la tumeur dans le cerveau, mais aussi du fait des différents traitements : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie de l'encéphale qui donnent malheureusement, de façon retardée, des troubles sévères. Une amélioration des traitements et une augmentation de la survie induisent l'apparition de troubles retardés.

Les troubles cognitifs induits par la radiothérapie sont fréquents aux deux extrêmes de la vie : quelques tumeurs de l'enfant étaient traitées par de la radiothérapie de l'encéphale en totalité de la moelle et laissaient des séquelles extrêmement sévères chez les enfants, et chez le sujet âgé, il y a une grande sensibilité à ces effets retardés de la radiothérapie. Il est à noter que plus la dose par fraction est élevée, plus le risque d'avoir une complication tardive de la radiothérapie est important. Ce sont les irradiations d'encéphale en totalité qui donnent des séquelles importantes. Au niveau du tableau clinique, il s'installe de manière insidieuse et retardée, il se traduit par une leucopathie et l'atteinte est plutôt de type sous-cortical, c'est-à-dire un ralentissement psychique, un trouble des fonctions exécutives, des troubles de mémoire. Cela peut aller jusqu'à une démence post-radique.

Que faut-il faire comme bilan chez les patients lorsqu'ils ont des troubles cognitifs qui s'aggravent à distance de leur traitement initial ? Il faut d'abord s'assurer de l'absence de récurrence, rechercher une autre cause d'aggravation (troubles ioniques, hypothyroïdie), il faut également faire attention aux psychotropes, y compris aux antiépileptiques.

Quels sont les traitements pour ces patients ? La prise en charge de ces troubles cognitifs est difficile. La première chose est de prévenir l'installation de ces troubles en retardant au maximum ou en limitant la radiothérapie. Il n'y a malheureusement pas de traitement validé pour prévenir ces risques. Il est pourtant important de les identifier pour aider à la rééducation et à la réadaptation.

Au niveau des traitements médicamenteux, ils sont de deux grandes catégories, la première étant les psychostimulants (méthylphénidate et modafinil) qui présentent un risque d'épilepsie, ils peuvent être anorexigènes. La seconde concerne les anticholinestérasiques qui permettent de ralentir l'évolution de la maladie. Dans le domaine, la molécule la plus testée est le méthylphénidate (Ritaline®), médicament utilisé dans le syndrome d'hyperactivité de l'enfant, testé également chez les patients ayant des séquelles cognitives, des tumeurs cérébrales et chez les patients cancéreux. Toutes ces études sont essentiellement des études ouvertes concluant au bénéfice. Le donepezil, molécule utilisée dans la maladie d'Alzheimer, a l'intérêt d'avoir un bon profil de tolérance clinique. Les études ont montré une amélioration des troubles cognitifs, de la qualité de vie, mais dans une étude ouverte chez des patients ayant eu une tumeur cérébrale traitée de différentes façons et il n'est pas possible de conclure sur l'intérêt.

Le Cancéropôle Nord-Ouest développe un projet qui s'intéresse aux patients survivants aux métastases cérébrales, avec un traitement par anticholinestérasique. Nous souhaiterions mettre en place une étude randomisée, qui malheureusement est beaucoup plus chère, plus lourde, difficile à mettre en œuvre, mais qui est le seul moyen d'avancer dans ce domaine. Nous sommes à la recherche de sponsors, sachant que deux enseignes pharmaceutiques ont répondu favorablement. Les critères seront des patients ayant eu une métastase cérébrale

traitée par radiothérapie d'encéphale en totalité, qui ont un cancer stabilisé au-delà de deux ans et qui ont développé des troubles cognitifs.

- **Approche comportementale :**

Johan LE FEL, EA4306, Université de Rouen

L'approche comportementale est une solution alternative ou complémentaire à l'approche médicamenteuse. Elle se traduit par l'exercice physique, la relaxation, la prise en charge psychosociale, et la rééducation cognitive. Les travaux sont issus de la psychologie dans d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, ou les traumatismes crâniens. Les premières études en cancérologie débutent dans les années 80 avec l'étude des personnes atteintes de tumeur cérébrale et chez les enfants atteints d'une leucémie.

La première étude présentée ici n'est pas spécifique aux troubles cognitifs liés au traitement, mais aux effets secondaires de la chimiothérapie. 54 patients sont sélectionnés, avec divers cancers, sous chimiothérapie. Il leur est proposé six semaines de sport, avec alternance de relaxation et de massage, et quotidiennement, les patients vont devoir remplir une grille d'effets secondaires les plus présents durant la chimiothérapie. Les résultats montrent qu'après six semaines de sport, les effets secondaires et la douleur diminuent de manière significative.

L'étude de rééducation cognitive réalisée par Ferguson en 2007 porte sur 29 patientes avec cancer du sein, ayant reçu de la chimiothérapie, et se plaignant de troubles cognitifs subjectifs. Ferguson va utiliser la méthode MAAT (Memory and Attention Adaptation Training), la durée est de 4 mois avec des rencontres au centre et des contacts téléphoniques. Il va mesurer avant la thérapie, suite à celle-ci puis, à 2 mois et 6 mois, plusieurs modules, notamment l'évaluation subjective, la qualité de vie, la mémoire, les fonctions exécutives, la dimension émotionnelle. Les résultats montrent une amélioration significative des troubles subjectifs, que ce soit juste après le traitement, à 2 et 6 mois. On note une amélioration significative de l'attention, la mémoire verbale, spatiale et du langage. En ce qui concerne la qualité de vie, on note une amélioration suite à l'intervention, de même pour l'anxiété trait/état. En revanche, il n'y a pas de différence pour la dépression qui était « normale » avant l'intervention. Pour les tests neuropsychologiques, il y a une amélioration significative du point de vue de la mémoire, des épreuves de mémoire de la WAIS, du TMT et du Stroop.

En conclusion, l'approche comportementale semble être une méthode complémentaire et intéressante aux méthodes pharmacologiques. C'est une méthode « écologique », assez rapide, les effets sont durables dans le temps. Les patients sont acteurs de leur prise en charge. On peut noter quelques limites : la fatigue et la fréquence des séances, un effet « prise en charge » difficilement mesurable. Cela s'inscrit totalement dans les recommandations du Plan Cancer 2, dans le « mieux vivre après le cancer ».

<p>Quelles sont les attentes des patients et des thérapeutes ?</p>

Yves LIBERT, Institut Jules BORDET, Bruxelles

A de nombreuses reprises dans la journée nous avons abordé la question de l'impact des traitements anticancéreux sur le fonctionnement cognitif de nos patients. En tant que clinicien, lorsque je rencontre mes patients, que j'essaie de comprendre ce qui se passe, je suis d'emblée dans quelque chose d'extrêmement compliqué et interactif entre une toxicité indéniable au niveau cérébral des traitements proposés, d'une toxicité physiologique, d'une toxicité psychologique, avec de la détresse, de l'anxiété, et d'une toxicité sociale, les patients étant souvent isolés.

La question de l'impact des fonctions cognitives sur l'adaptation des patients et sur leur capacité à s'adapter au traitement est aussi importante. Nos patients ont besoin d'énormément de capacité cognitive tout au long du parcours oncologique. Ils doivent pouvoir choisir et utiliser des ressources d'adaptation internes et externes. Il est important de pouvoir gérer ses activités de la vie quotidienne et ses rendez-vous médicaux. Nos patients doivent par ailleurs comprendre une masse d'information incroyable, et les retenir, se rappeler des symptômes physiques nécessitant une intervention médicale.

Nous pouvons dire qu'il y a une interaction circulaire entre les limites cognitives et les limites émotionnelles de nos patients. Lorsqu'un patient vient voir son médecin, s'il est débordé sur le plan émotionnel et que son médecin lui apporte énormément d'informations, qu'il ne comprend plus chose à cause des limites émotionnelles, il va angoisser et encore moins comprendre. L'hypothèse de départ est d'avoir un renforcement entre les composantes émotionnelles et les composantes cognitives. Nous avons eu la chance pendant quelques années de pouvoir étudier dans un cadre d'hématologie une situation qui met en exergue ces deux dimensions de manière très importante. Ce sont des patients atteints d'une maladie hématologique à qui l'on va proposer une greffe de cellules souches expérimentale. La situation pour le patient est pour le moins compliquée. Il est dans une maladie pour laquelle on peut lui proposer un traitement de maintien, ou une abstention de traitement qui lui donne une probabilité à 100% de rester en rémission mais pendant un temps donné. Une fois qu'il va récidiver, on ne saura pas quel traitement lui proposer. L'autre choix qui se présente à lui est de prendre l'option de la greffe. Le choix n'est pas simple non plus car il se retrouve confronté à un traitement où il y a une probabilité X de décès et une probabilité Y de rémission à long terme. Nous avons étudié ces situations particulières de consentement informé. Lorsque l'on interroge les patients à la fin de la consultation, on peut avoir une transmission de l'information biaisée par un certain nombre de filtres : cognitifs, émotionnels et contextuels. Combien de risques les patients retiennent-ils ? Lorsqu'ils rencontrent les médecins, ces derniers abordent 9 risques différents. Lorsque l'on interroge les patients, ils ne se rappellent que de 44% des risques. Par ailleurs, l'évolution de l'anxiété des patients au cours de cet entretien n'est pas impressionnante en moyenne mais certains patients ont une évolution majeure de cette anxiété. Par conséquent, ce qui peut prédire qu'un patient va retenir les informations est le fait qu'il a tendance à s'adapter en se centrant sur les problèmes (coping). Ce qui prédit l'anxiété est l'anxiété avant. Ce qui nous a frappés est l'absence de lien significatif entre l'anxiété et la rétention de l'information.

Depuis ce matin, nous parlons beaucoup de l'impact des traitements sur les fonctions cognitives. Les neuropsychologues et les psychologues cognitivistes doivent nous aider à comprendre s'il existe des modèles cognitifs ou neuropsychologiques, en dehors d'une logique de l'adaptation.

Les proches sont-ils en mesure de nous aider à comprendre ce qui se passe pour le patient ? Sont-ils capables d'être des alliés thérapeutiques ? Dans une autre étude, nous nous sommes demandé si les preneurs en charge principaux des patients sont capables de détecter les difficultés physiques, psychologiques et sociales de leur proche atteint d'un cancer. Nous avons proposé au patient un questionnaire dans lequel il nous rapportait ses difficultés, et nous avons demandé la même chose au proche aidant. Lorsque vous demandez à un proche de détecter les difficultés vécues par le patient, vous pouvez considérer que les scores de bonne détection sont d'environ 70% pour les difficultés physiques et psychologiques, mais elles chutent à 40% pour les difficultés sociales. Par ailleurs, ils inventent environ 20% des difficultés physiques que les patients n'ont pas, environ 28% des difficultés sociales et presque 40% de difficultés psychologiques.

Les thérapeutes ont trois attentes par rapport aux troubles cognitifs et au cancer. La première est de continuer à nous aider à comprendre l'interactivité et la complexité liées à l'impact des traitements du cancer sur la cognition. Nous devons aussi développer des

modèles cognitifs très performants qui nous permettent de rendre compte de la transmission de l'information, des difficultés de rétention de l'information. Il faut également nous aider à comprendre ce que l'on doit faire pour favoriser une meilleure détection des difficultés par les proches. L'adaptation explique une partie des choses mais nous avons besoin de modèles cognitifs plus performants pour pouvoir rendre compte de cela

Johan LE FEL

Nous avons réalisé un sondage au centre François Baclesse, à Becquerelle et Jules Bordet pour savoir comment les patients ressentent leurs troubles cognitifs et ce qu'ils souhaiteraient avoir comme prise en charge. Le sondage a comptabilisé 550 enquêtes interprétables. Le premier résultat qui ressort est qu'environ 40% des patients interrogés déclarent que leur mémoire fonctionne moins bien qu'avant leur prise en charge. Parmi ces 40%, environ 80% souhaiteraient passer des évaluations neuropsychologiques pour mesurer l'importance de ces troubles, considérant que cela devrait faire partie de leur prise en charge comme des soins quotidiens. 70% des patients seraient en outre d'accord pour participer à des ateliers permettant d'améliorer ces troubles.

Florence JOLY

Ce qui est frappant dans ce sondage est que pour plus de la moitié des patients, c'est quelque chose de prioritaire. Nous devons écouter cette plainte, même si elle n'est pas forcément objective, et essayer d'y répondre.

Intervenant

Il me semble que dans le champ de la cognition et du cancer, vous êtes tiraillés entre deux choses : en termes cliniques, s'il s'agit uniquement de recourir à des tests standardisés reconnus internationalement, cela n'a pas de sens. Il s'agit plutôt de connaître les gens, voir quelles sont leurs cognitions. Ce n'est pas jouable en recherche où il faut des choses valides que l'on peut publier.

Stéphane ADAM

Dans l'atelier de ce matin, on demandait mon avis de neuropsychologue connaissant les tests pour savoir quelles sont les études calibrées, mais la question est de savoir si cela a du sens de faire un bilan. La voie de la rééducation est d'aider les patients, par des entretiens qui n'ont rien à voir avec des tests psychométriques à avoir un recul sur leur propre cognition pour apprendre à la gérer eux-mêmes.

Conclusion

Florence JOLY

Nous allons clore notre symposium. Merci aux organisateurs et au Cancéropôle, nos partenaires industriels et tous les intervenants qui ont rendu cette rencontre extrêmement interactive. Rendez-vous dans deux ans, à Paris.

Fin des débats.