

Impact des traitements médicamenteux sur la cognition en oncogériatrie

Pr Florence Joly, Oncologue médicale, Caen

11 Avril 2025



Liens d'intérêts

- GSK, Roche, Astra-Zeneca, Janssen, Astellas,
- BMS, MSD, Ipsen, Novartis, Pfizer, Pharma&, Bayer, Abbvie



Sujets abordés

- Définition et mécanismes
- Dépistage en onco-gériatrie
- L'impact des traitements
 - Illustration : thérapies orales et observances
 - Illustration : chimio-adjuvante et cancer du sein
 - Illustration : hormonothérapie et cancer de la prostate
- Quelles interventions?

Tous les traitements peuvent potentiellement induire des troubles cognitifs



Brouillard cognitif $\neq$ Déficits neurodégénératifs avérés

Mémoire

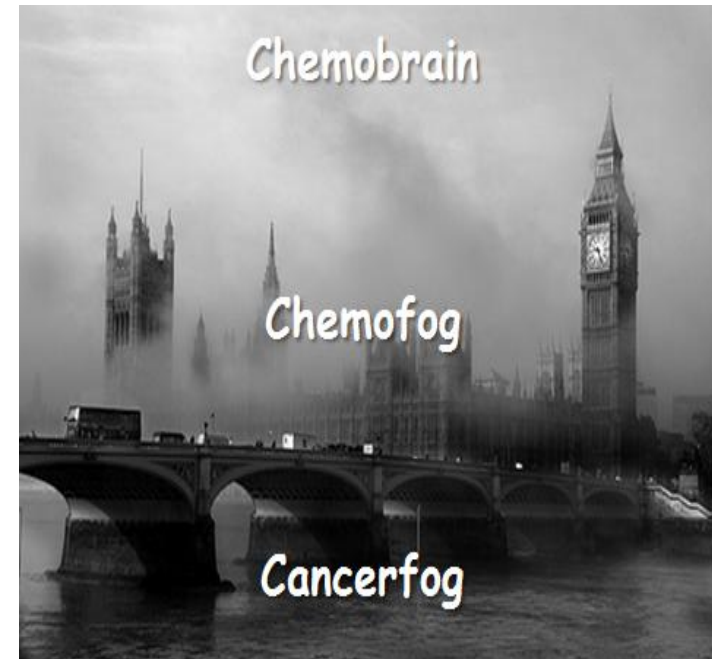
Concentration

Idées
ralenties



Vitesse
exécutions

Tâches
mutiples



La plainte et les Troubles objectifs



Plainte cognitive = **subjective**



Troubles cognitifs = **objectif**

Troubles objectifs les plus fréquents (le plus souvent modérés et transitoires)

mémoire

attention

Fcts executives

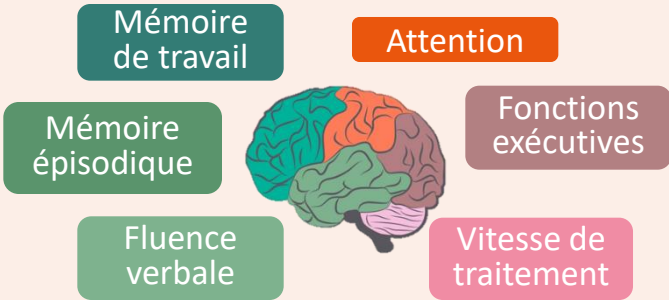
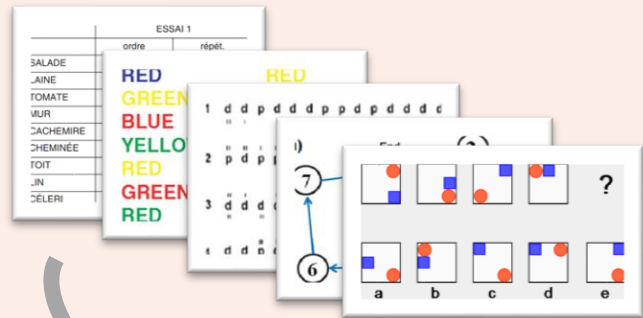
langage



Evaluer les troubles cognitifs

Troubles cognitifs

Tests neuropsychologiques



Plainte cognitive

Questionnaires

FACT-COG: aptitudes et troubles cognitifs perçus par soi et par les autres, impact des difficultés sur la qualité de vie

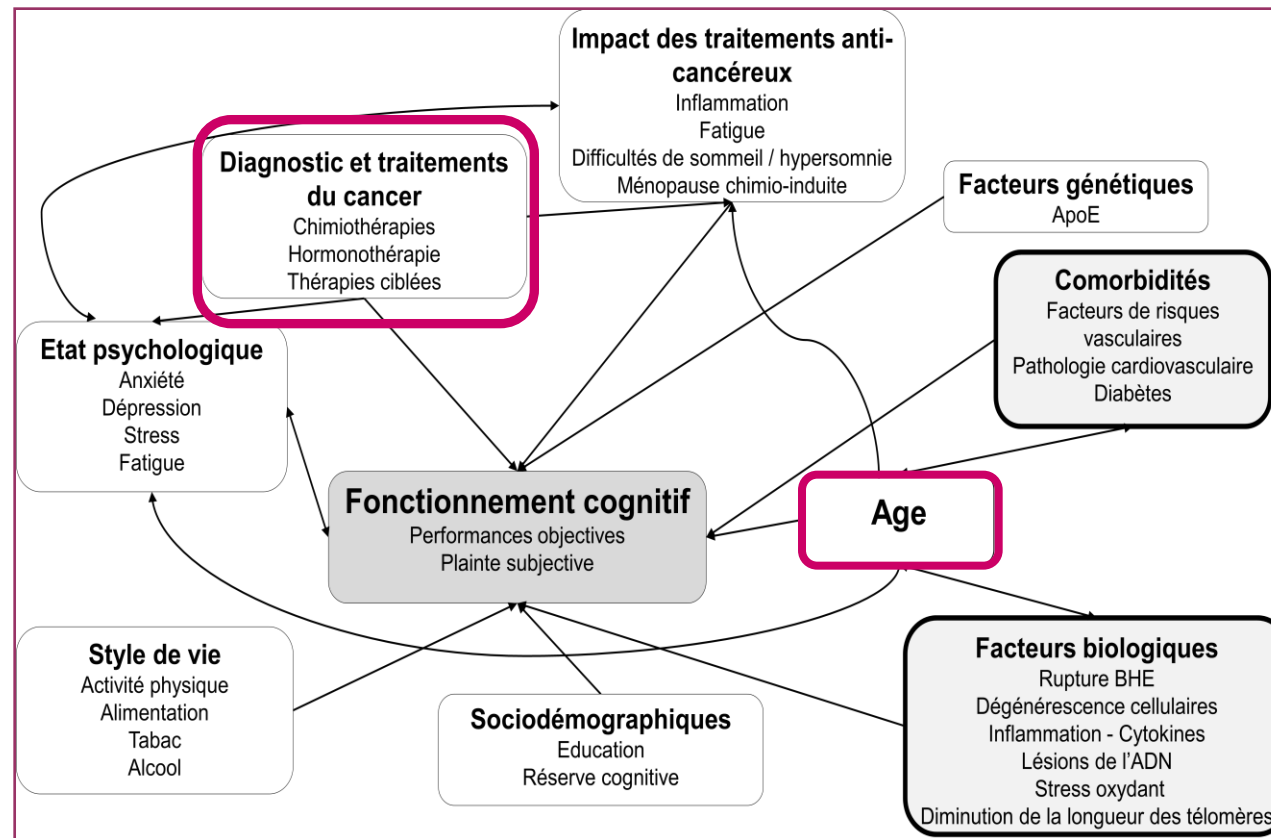
DÉFICIENCES COGNITIVES PERÇUES PAR LE (LA) PATIENT(E)	Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
J'ai eu du mal à construire mes pensées.....	0	1	2	3	4
Ma pensée a été lente	0	1	2	3	4
J'ai eu du mal à me concentrer.....	0	1	2	3	4
J'ai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

Plainte cognitive

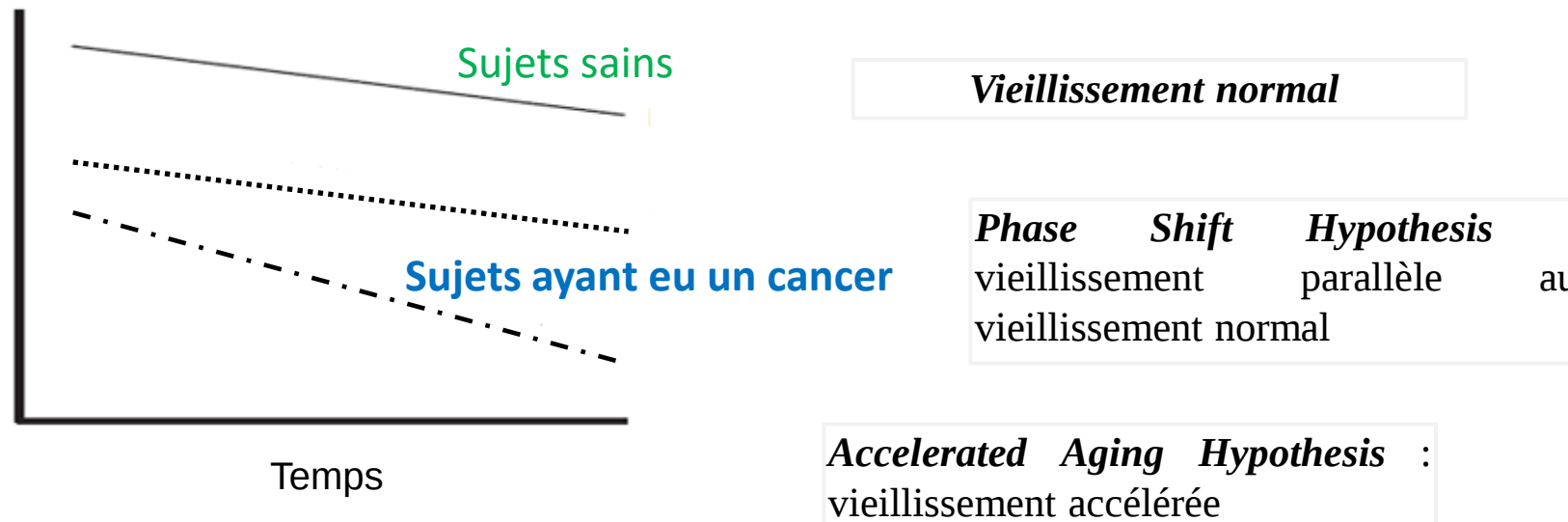
+ Autres questionnaires sur des facteurs d'influence

Fatigue Anxiété / Dépression Qualité de vie

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



Trajectoires des modifications cognitives chez les patients âgés atteints de cancer



Evaluation onco-gériatrique des troubles cognitifs

❖ 6-42% des patients présentent des troubles cognitifs

❖ 10-65% des patients ont un syndrome dépressif

Caillet et al., 2014

Recommandations :

- MMS
- MoCA
- Horloge
- 5 mots de Dubois

European Journal of Cancer 103 (2018) 61–68



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com



Original Research

Multidisciplinary development of the Geriatric Core Dataset for clinical research in older patients with cancer: A French initiative with international survey



E. Paillaud ^{a,b,*}, P. Soubeyran ^{c,d}, P. Caillet ^{a,b,1}, T. Cudenneq ^{c,1},
E. Brain ^f, C. Terret ^g, F. Etchepare ^h, L. Mourey ⁱ, T. Aparicio ^j,
F. Pamoukdjian ^{b,k}, R.A. Audisio ^l, S. Rostoft ^m, A. Hurria ⁿ,
C. Bellera ^{h,o}, S. Mathoulin-Pélissier ^{h,o} for the G-CODE collaborators²

=> Mini-cog

Dépistage des troubles cognitifs

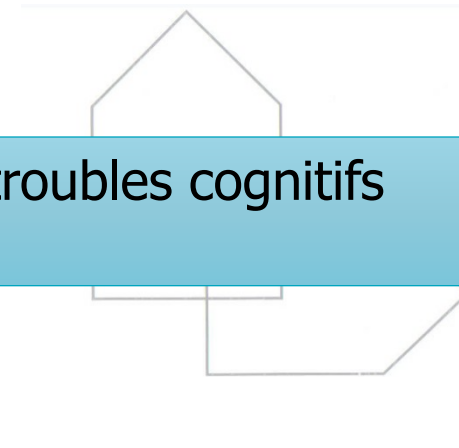
MMS

Quelle est la date d'aujourd'hui ?
Quel est le nom de la ville où nous sommes ?

- Est-il assez sensible pour objectiver les troubles cognitifs observés en oncologie ?

Comptage à rebours :
 $100 - 7 = ?$

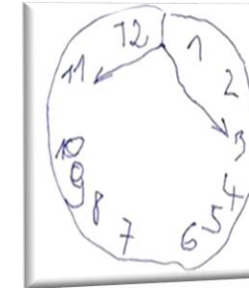
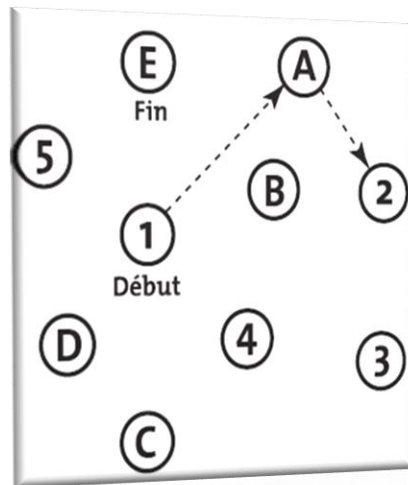
Citron
Clef
Ballon



Dépistage des troubles cognitifs

MoCA (Montreal Cognitive Assessment)

- Evaluation des fonctions exécutives – parmi les plus
 - Est-il plus sensible pour objectiver les troubles cognitifs observés en oncologie ?



En quoi se ressemble

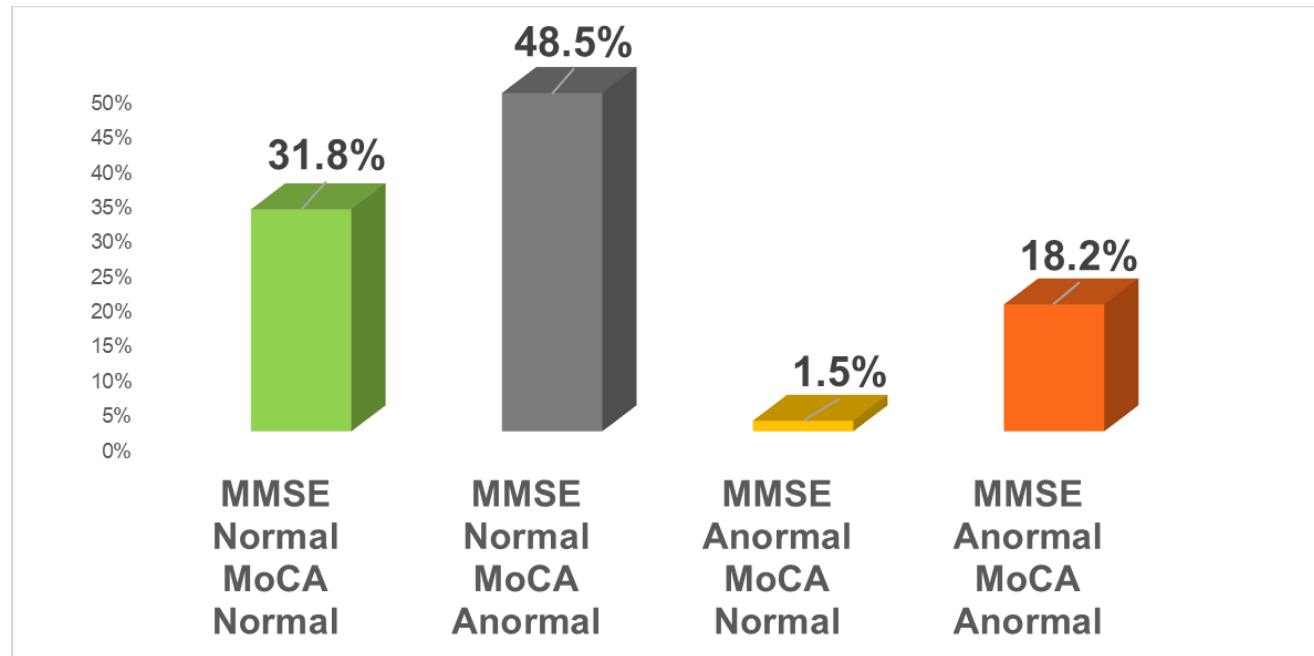
une
?



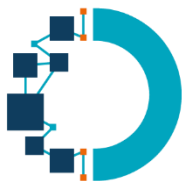
et une



Résultats – étude pilote



→ MoCA semble plus discriminante que le MMS pour détecter des troubles cognitifs en oncologie (*Rambeau et al., 2018*)



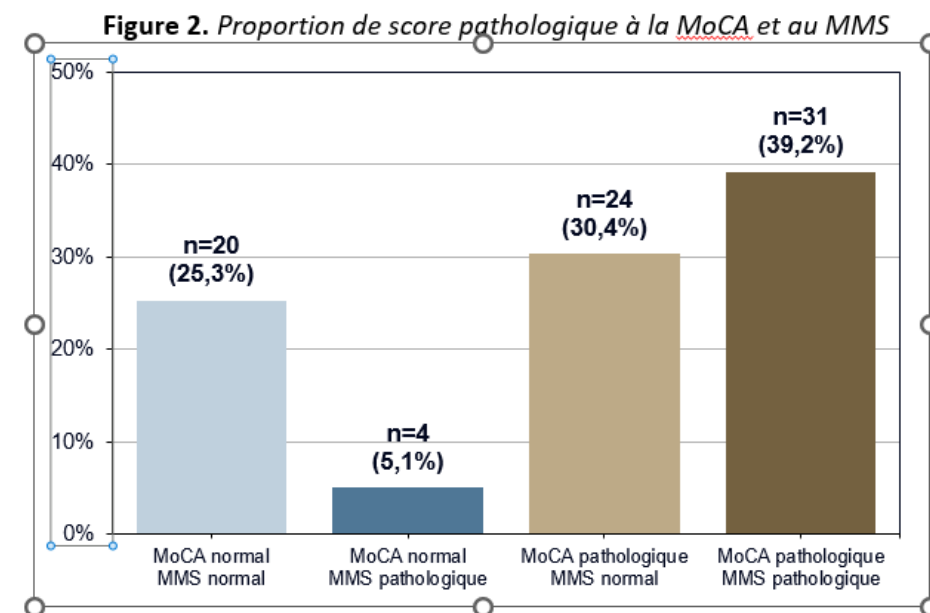
Sensibilité et spécificité

Récapitulatif

	MoCA	MMSE	CODEX	Mini-Cog
% de patients avec un score pathologique	69,6%	44,3%	46,2%	75,6%
Sensibilité	0,84 [0,7-0,93]	0,67 [0,51-0,8]	0,64 [0,49-0,78]	0,82 [0,67-0,91]
Spécificité	0,5 [0,34-0,66]	0,85 [0,68-0,94]	0,79 [0,61-0,9]	0,33 [0,19-0,52]

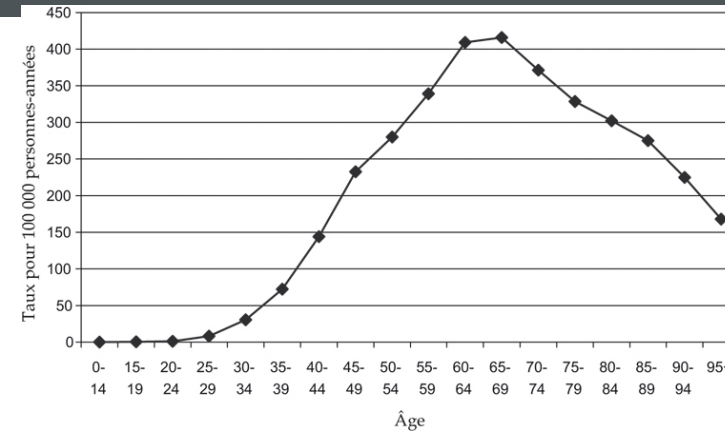
Sensibilité (*objectif principal*)

- La MoCA a la meilleure sensibilité,
- La MoCA a une sensibilité significativement meilleure que le CODEX.



Particularités du sujet âgé ?

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



Tranche d'âge particulièrement touchée par les cancers

- ↗ du risque d'effets secondaires des traitements avec l'âge
- ↗ du risque de chemobrain (fragilité gériatrique)
- ++ quelle est la fréquence des tbles avant tout traitement?
- ++ déclin cognitif avec tt par rapport aux sujets plus jeunes ?

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

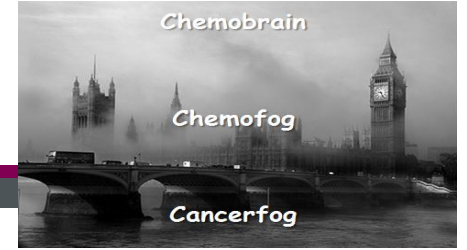
Traitements médicaux



Spécificité en oncogériatrie

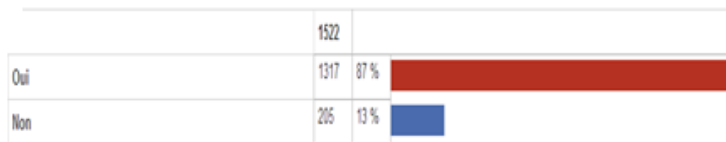


Rappel Chemofog : la plainte

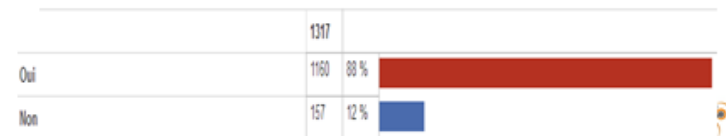


- ✓ Une **plainte cognitive** fréquente des patients traités pour un cancer [20-90%] *Janelins et al. JCO 2016)*
- ✓ Etude française récente (avec les sentinelles): 1610 ptes traitées pour un cancer du sein
→ **75 % plainte cognitive**

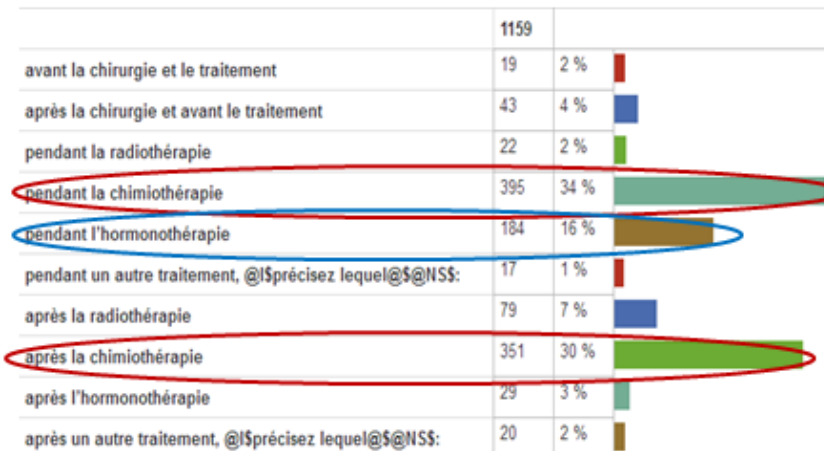
Avez-vous (eu) des difficultés de mémoire, de concentration, des difficultés à trouver les mots pour vous exprimer ou d'autres difficultés cognitives ?



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



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



Troubles cognitifs à l'issue des traitements



La **plainte cognitive** est parmi les symptômes les **plus souvent rapportés** par les patients **pendant** et **après** les traitements

(difficultés de concentration, se souvenir de certaines informations, rechercher ses mots...)

Ahles et al., 2012; Janelins et al., 2017; Lange et al., 2019

Encore **peu** explorée et **mal** prise en compte

Surtout étudiée après la **chimiothérapie** du **cancer du sein** chez la **femme jeune**
(*Chemobrain/Chemofog* / *Cancer-Related Cognitive Impairment* – CRCI)

15 à 25% des patientes : déclin cognitif à l'issue du traitement

Mémoire de
travail

Mémoire
épisode

Fonctions
exécutives

Attention

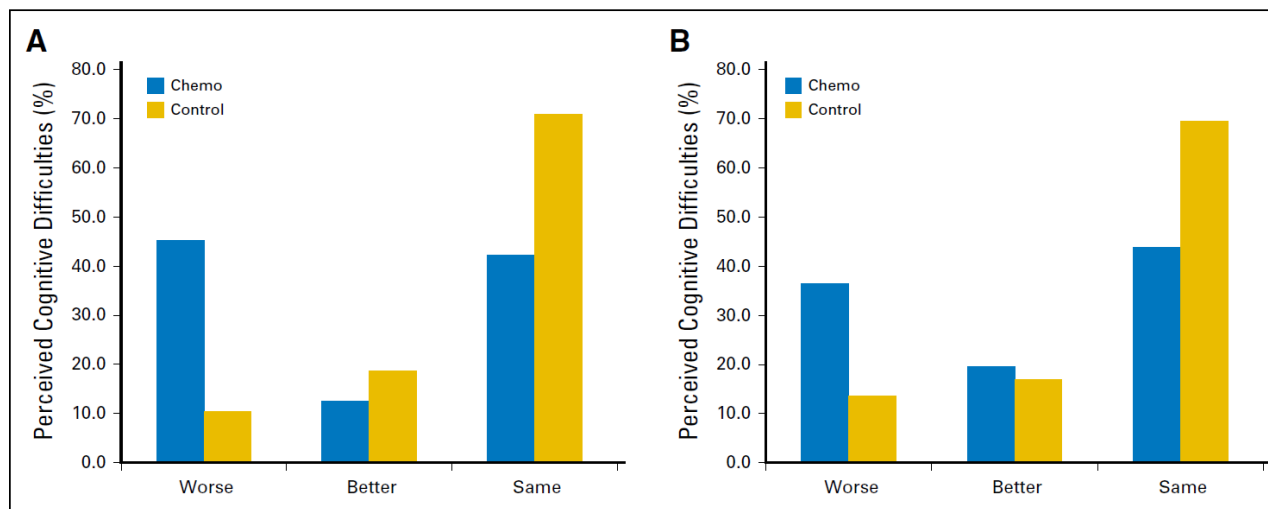
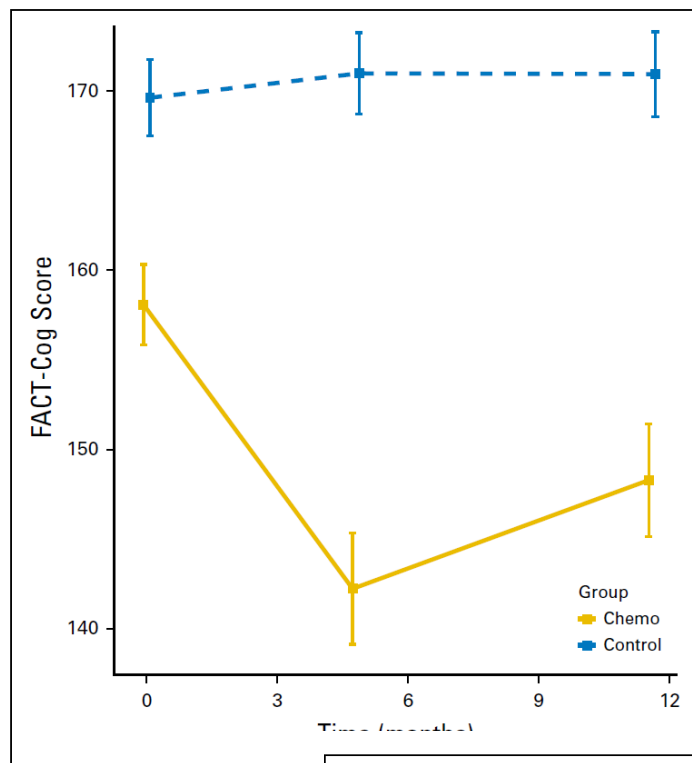
Vitesse de
traitement

Ahles et al., 2012

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

581 pts and 364 témoins

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

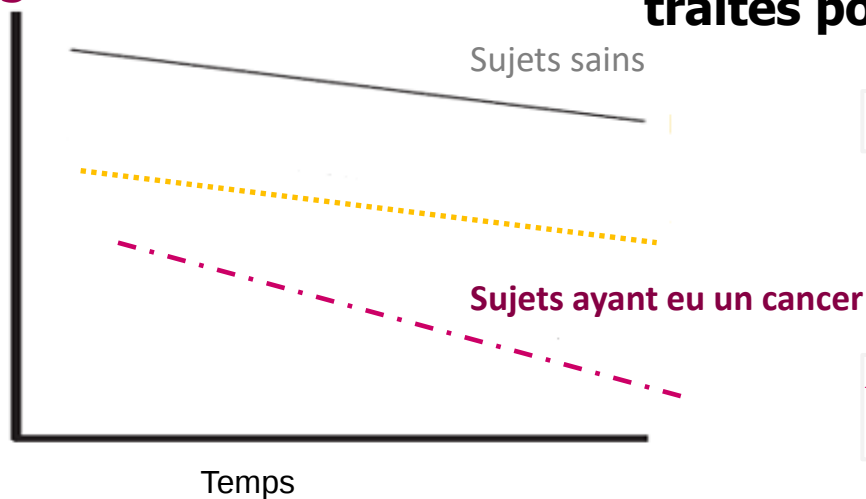


Association significative :
- Anxiety-depression initiale,
- Faible reserve cognitive

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

Troubles objectifs

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



Ahles et al., JCO 2012

Phase Shift Hypothesis : vieillissement parallèle au vieillissement normal

Accelerated Aging Hypothesis : vieillissement accéléré

Plainte cognitive

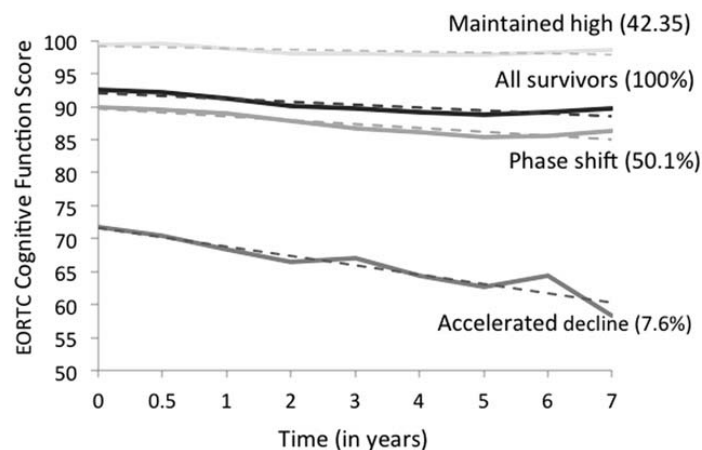


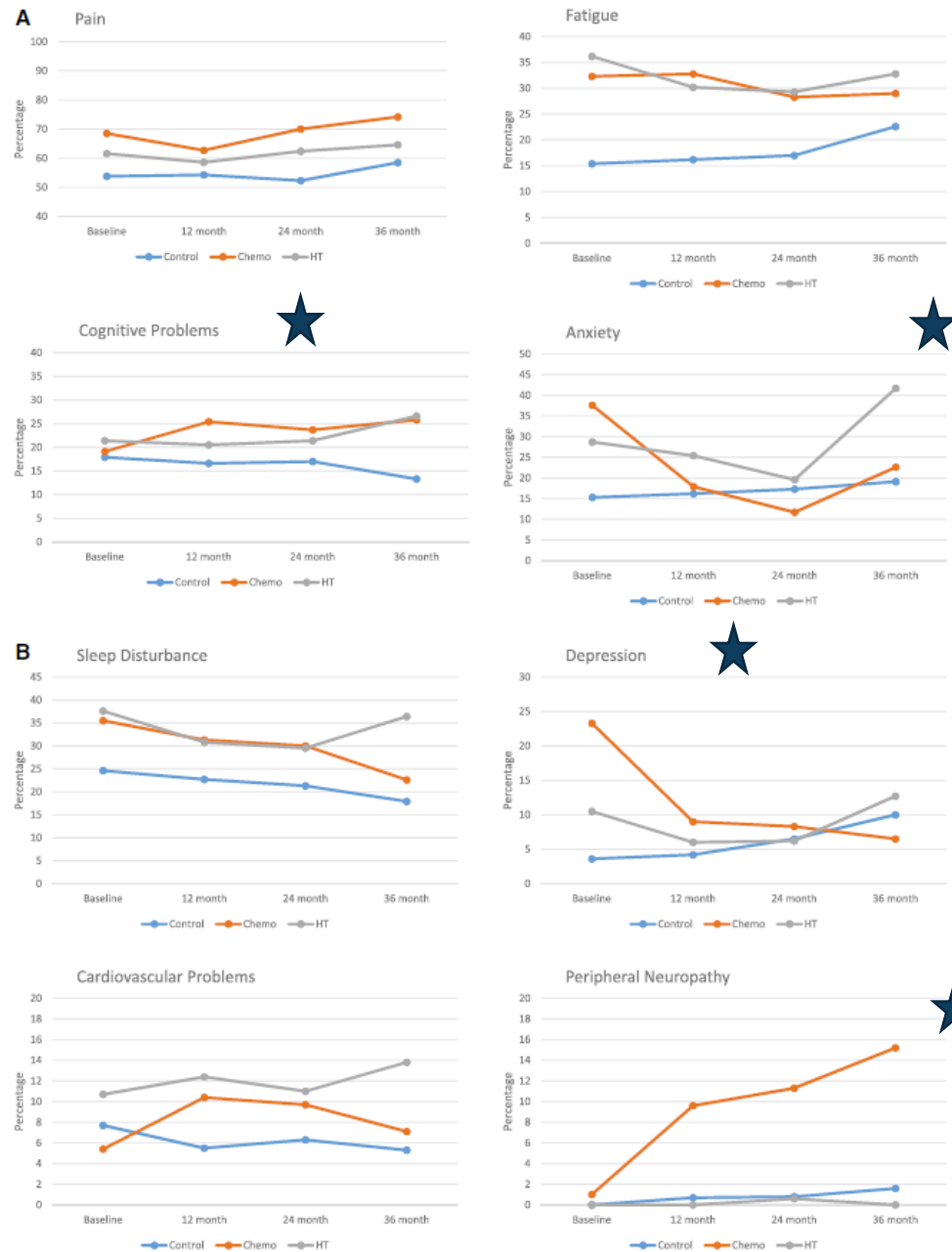
TABLE 2. Adjusted Odds of Membership to Self-Reported Cognitive Function Trajectory Groups Among Older Survivors of Breast Cancer Over 7 Years After Treatment^a

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

Mandelblatt et al., Cancer 2016

Evolution des symptômes , ptes âgées, cancer

Chimio
Hormono
Temoins



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

**Impact des symptômes
sur la QDV**

Cognition au diagnostic: prediction du déclin cognitif sous CT



2021 

Article

Cognitive Impairment in Older Cancer Patients Treated with First-Line Chemotherapy

Mélanie Dos Santos ^{1,2,3,*}, Ildir Licaj ^{1,3,4}, Carine Bellera ⁵, Laurent Cany ⁶, Giulia Binarelli ^{1,3}, Pierre Soubeyran ⁷ and Florence Joly ^{1,2,3,8,9}

Table 4. Factors associated with MMSE impairment during chemotherapy (n = 310).

Factor	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age (years)						
<80	1 (reference)		0.353			0.372
≥80	0.74	0.38–1.40		0.72	0.35–1.48	
Sexe			0.603			0.632
Male	1 (reference)					
Female	1.17	0.65–2.10		1.18	0.60–2.32	
ECOG performance status				Excluded		
0–1	1 (reference)					
2	1.45	0.70–3.02	0.314			
3–4	2.02	0.67–6.06	0.210			
Living alone			0.029			0.097
No	1 (reference)					
Yes	2.33	1.09–4.99		2.02	0.88–4.65	
Tumor site						
Hematologic	1 (reference)					
Digestive	0.92	0.46–1.81	0.805	Excluded		
Lung	1.05	0.38–2.95	0.921			
Uro Gynecologic	1.25	0.52–2.99	0.611			
Disease extension			0.494			
Localized/IPI 0–1	1 (reference)			Excluded		
Metastatic/IPI 2–3	1.23	0.68–2.21				
MMSE at baseline *			0.048			
Normal	1 (reference)			1 (reference)		0.022
Abnormal	2.07	1.09–4.31		2.58	1.14–5.84	
GDS15			0.089			
<6	1 (reference)			Excluded		
≥6	1.66	0.93–2.98				
IADL			0.099			
>7	1 (reference)			Excluded		
≤7	1.82	0.89–3.71				
MNA			0.031			
>23.5	1 (reference)					0.021
≤23.5	1.91	1.21–3.24		1.87	1.18–3.58	

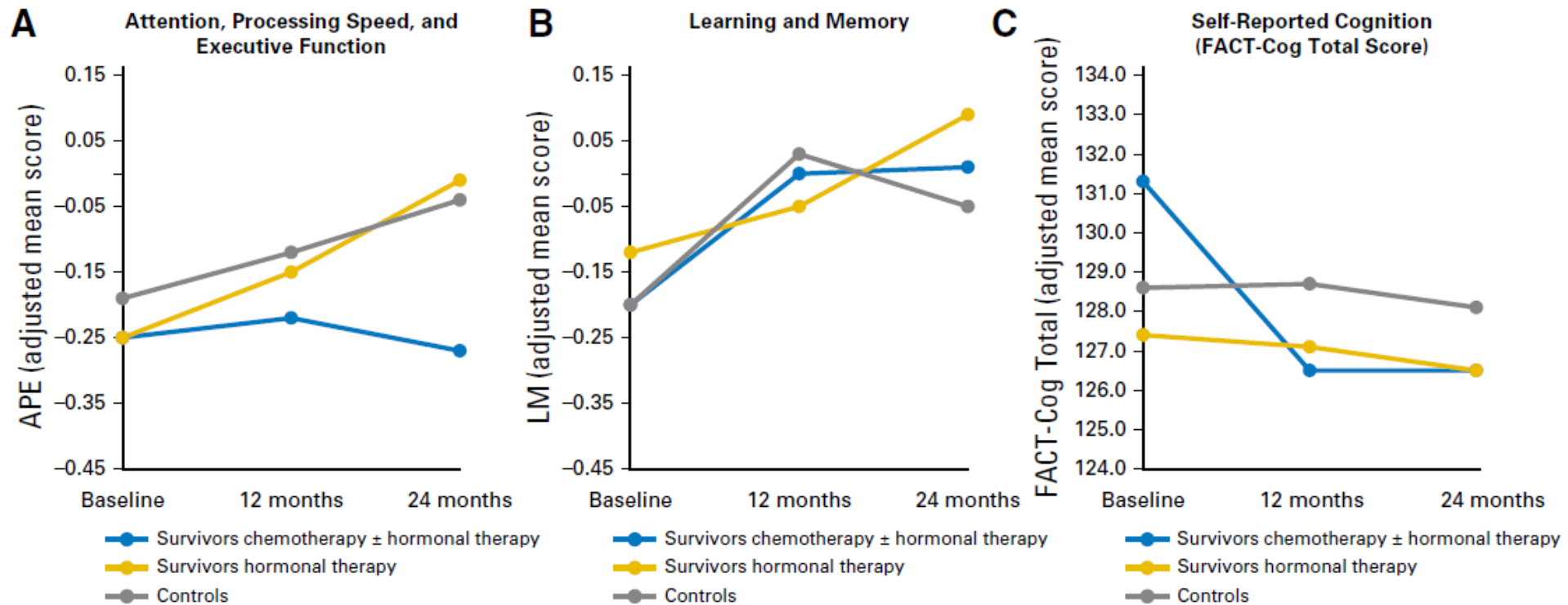
Baseline Geriatric Evaluation	Normal Score		Abnormal Score *		Missing		Overall	
	No.	%	No.	%	No.	%	Median	Range
MMSE	224	72.3	86	27.7	0	0	27.5	9 to 30
GDS 15	167	53.9	137	44.2	6	1.9	5	0 to 13
IADL	86	27.8	223	71.9	1	0.3	6	0 to 8
MNA	111	35.8	195	62.9	4	1.3	21.5	6 to 28

Les troubles cognitifs initiaux et les troubles de nutrition sont prédictifs de troubles cognitifs en cours de chimio

CT – Cancer du sein – Femmes âgées

L'expérience USA

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

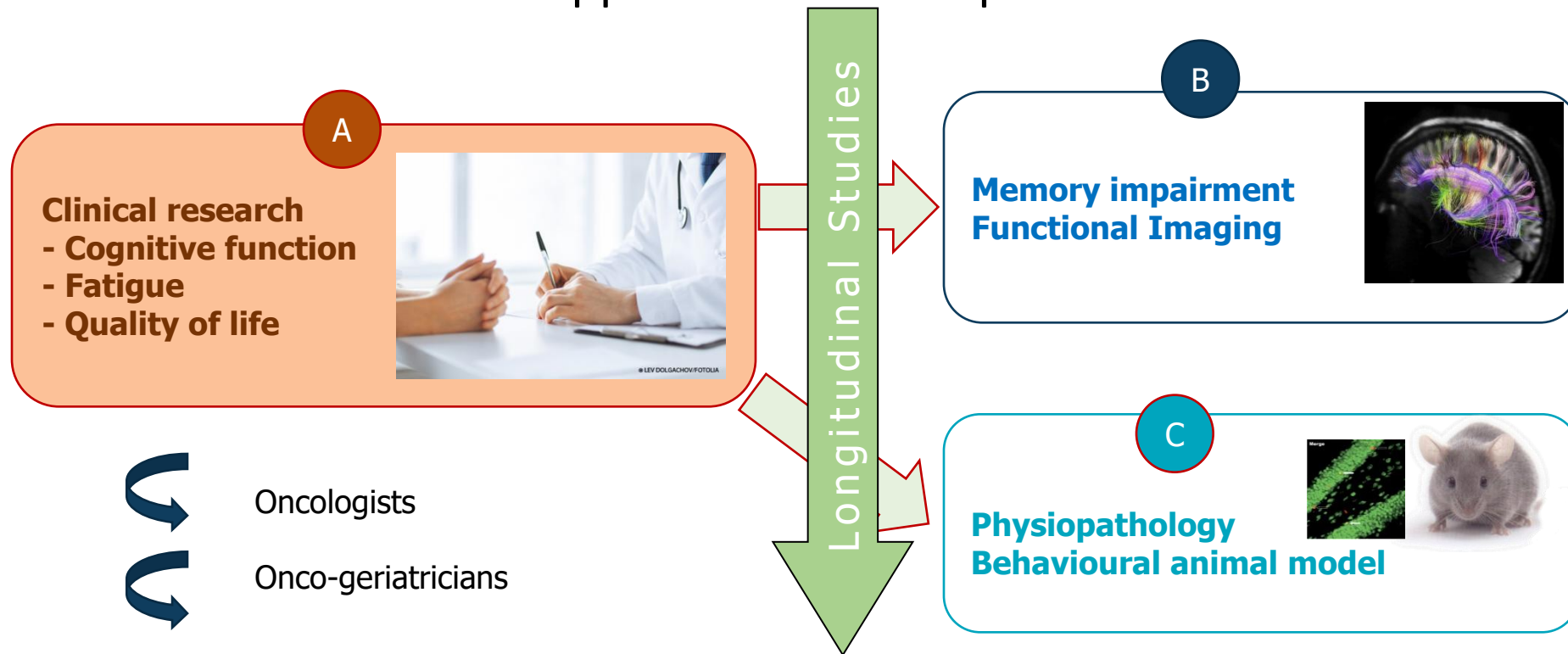


Corrélation entre l'Age et des scores cognitifs bas initiaux

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

Illustration - Etude COG-AGE

Approche multidisciplinaire

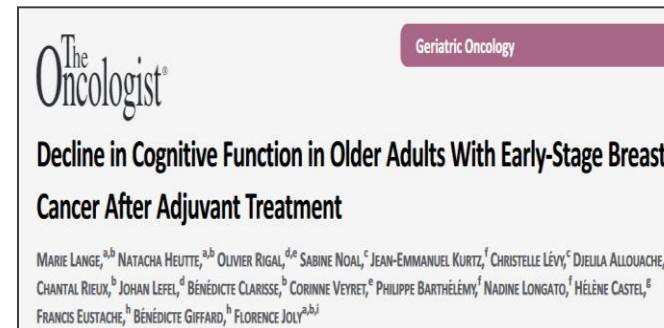
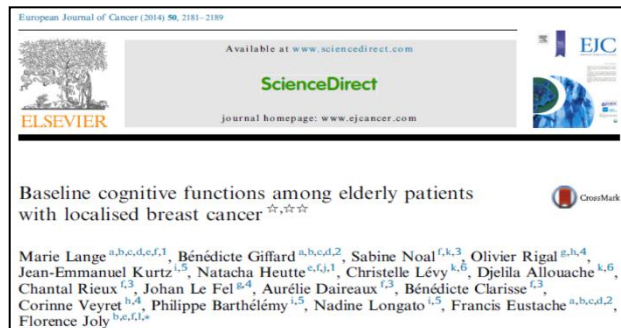


Femmes âgées, traitement adjuvant, cancer du sein localisé

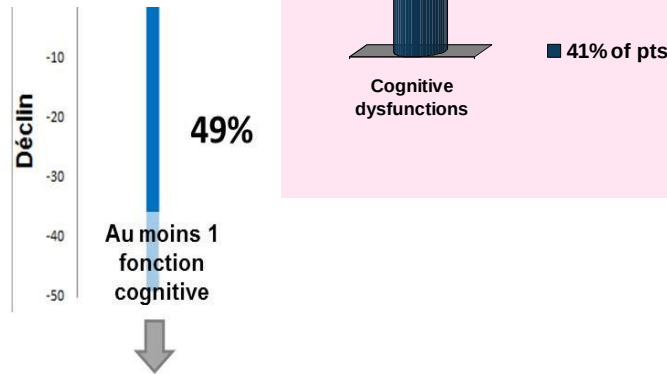


Evaluation des fonctions cognitives avant et après traitement adjuvant pour un cancer du sein chez des patientes âgées

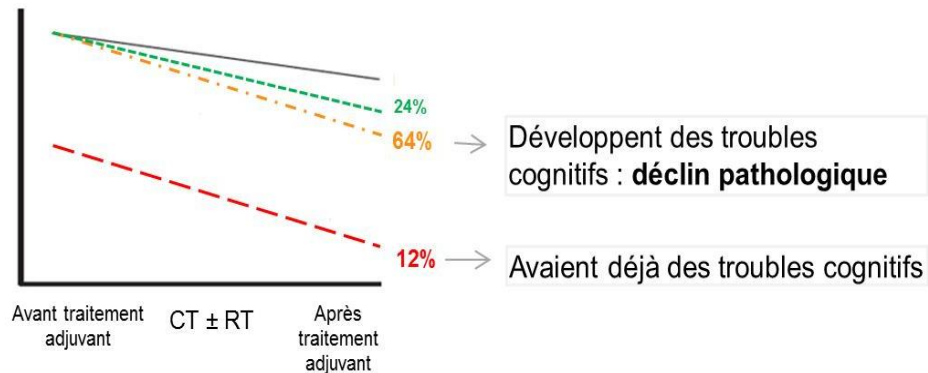
- Multicentrique et longitudinale, **123** patientes **>65 ans** (70 ans en moyenne) dont 49% traitées par CT adjuvante
- Tests NP (**MMS > 25**) + **plainte**, anxiété, dépression, fatigue, **évaluation gériatrique**
- Groupe CT (FEC/Docetaxel) +/- RT, groupe RT et groupe sujets sains (appariés)



Troubles initiaux

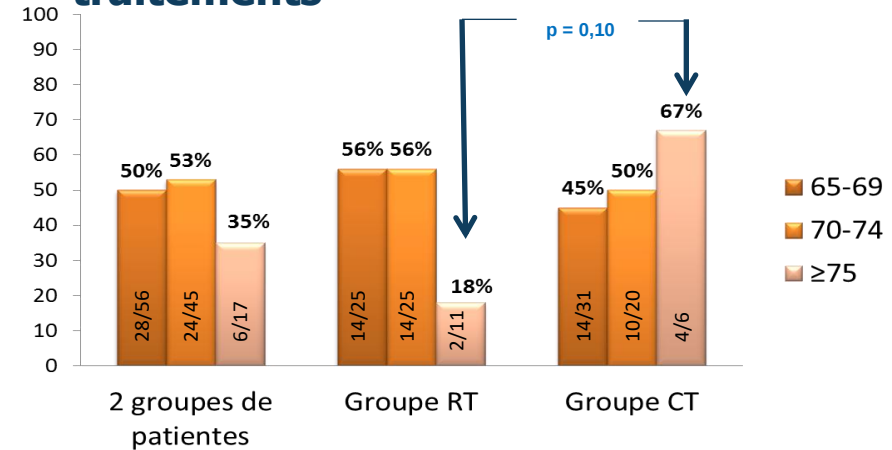


Parmi les patientes ayant un déclin :

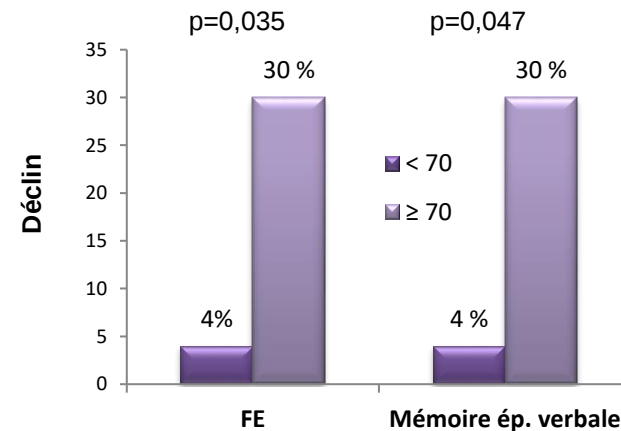


Principaux domaines impactés : mémoires de travail, fcts exécutives, Mémoire épisodique verbale

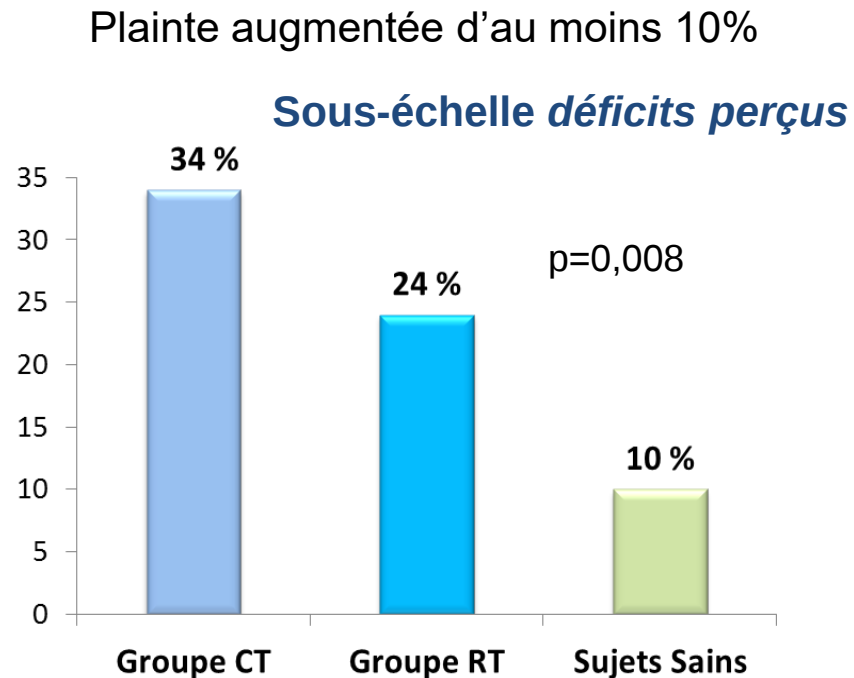
Déclin en fonction de l'âge et traitements



Impact délétère du docétaxel selon l'âge ?



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



Correlations between cognitive complaints and QOL - T2

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

$p < 0.01$

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

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

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



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

Impact des taxanes ptes âgées

167 ptes > 65 ans (116 sans taxanes/51 avec taxanes)
Pooling data US-France



Impact of taxane-based chemotherapy among older women with breast cancer on cognition and quality of life: a longitudinal pooled analysis

Brent J. Small¹ · Marie Lange² · Wanting Zhai³ · Jaeil Ahn³ · Tim A. Ahles⁴ · Judith E. Carroll⁵ · Harvey J. Cohen⁶ · Deena Graham⁷ · Martine Extermann⁸ · Natacha Heutte⁹ · Heather S. L. Jim¹⁰ · Brenna C. McDonald¹¹ · Sunita K. Patel¹² · James C. Root⁴ · Andrew J. Saykin¹¹ · Kathleen Van Dyk¹³ · Xingtao Zhou³ · Jeanne Mandelblatt¹⁴ · Florence Joly² · For the Thinking Living with Cancer C. O. G.-Age Studies

Received: 21 September 2021 / Accepted: 14 November 2021

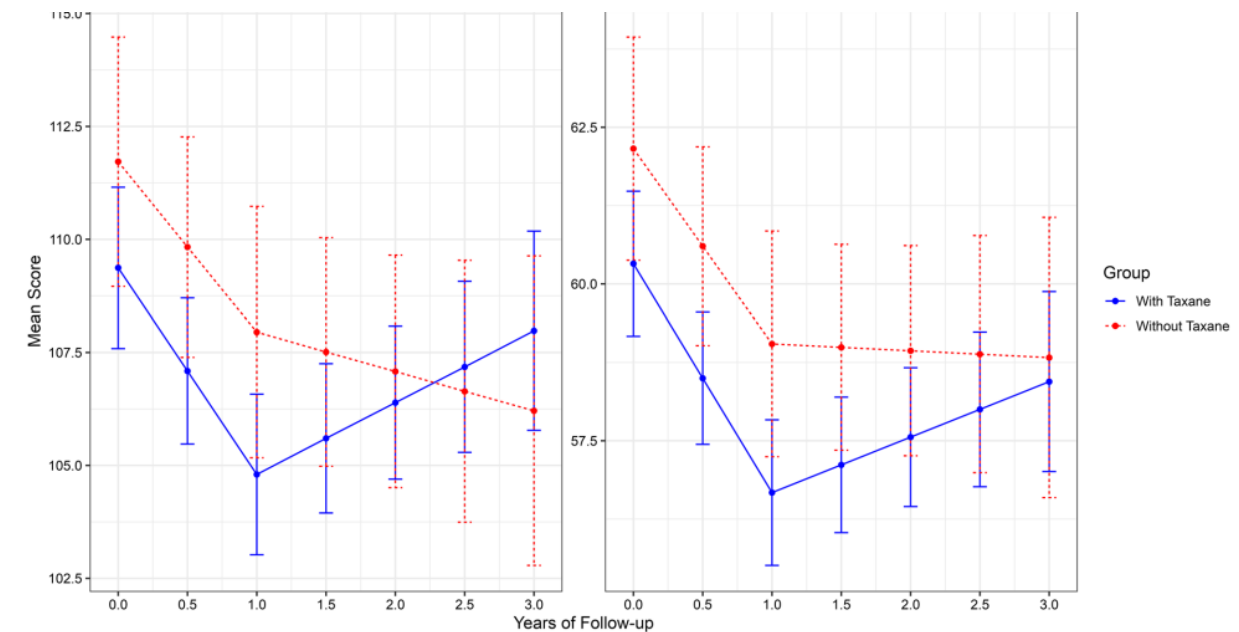
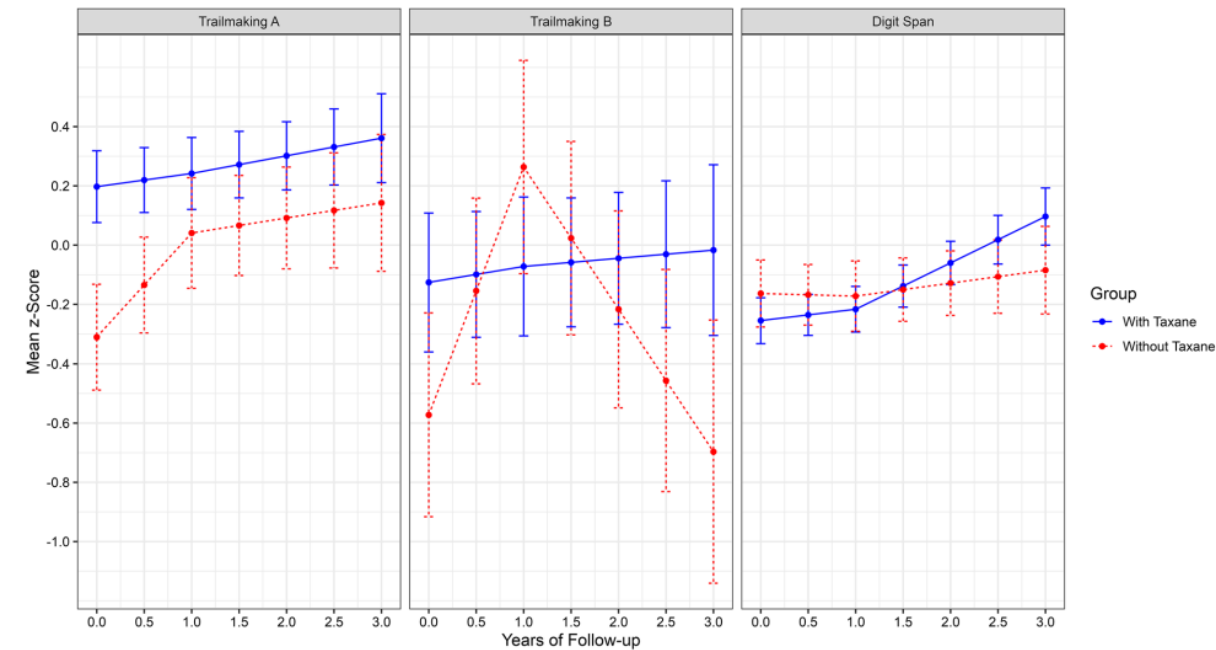


Fig. 2 Longitudinal changes in FACT-Cog total and FACT-Cog PCI scores. Higher score = fewer cognitive complaints

Pas plus de déclin en cas de CT par Taxanes

Etude Chemo-mice

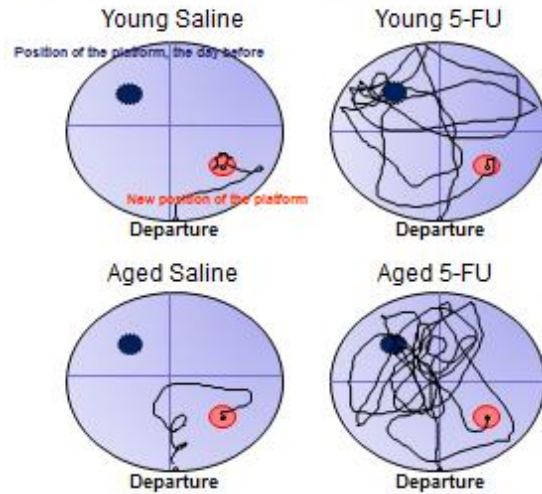


Volet
préclinique



Chemotherapy-induced long-term alteration of executive functions and hippocampal cell proliferation: Role of glucose as adjuvant
M. Dubois^{1,2}, N. Lapointe³, V. Villier⁴, C. Lecointre⁵, V. Roy^{6,7}, M.-C. Tonon⁸, P. Gandolfo^{9,10}, F. Joly^{11,12}, P. Hübner¹³, H. Castel^{14,15}

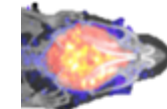
Effects of 5-FU on behavioral flexibility



Young Saline

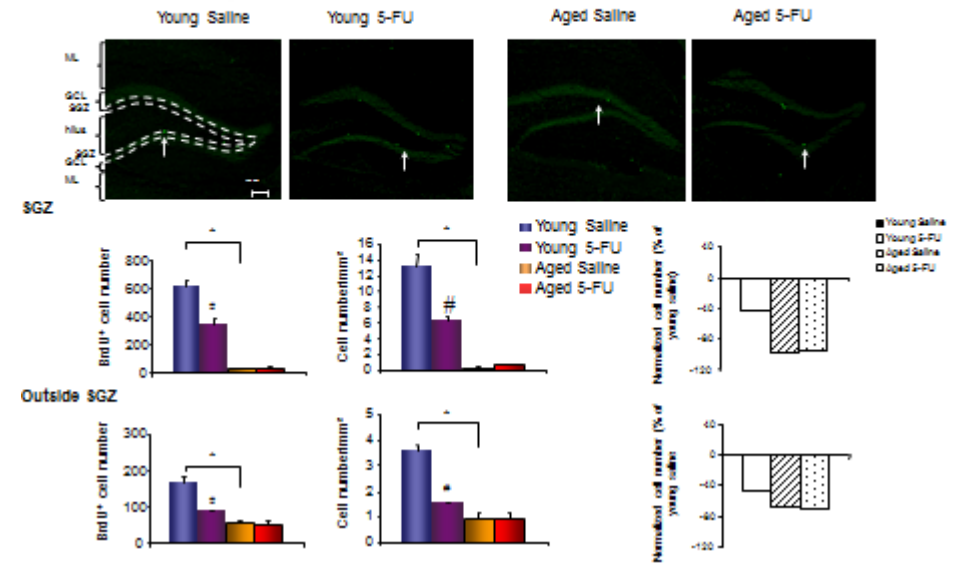


Young 5-FU



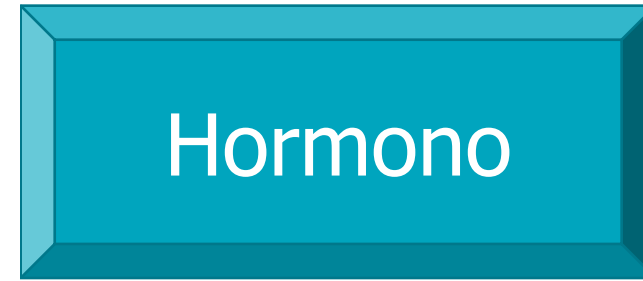
5-FU and hippocampal cell proliferation between young and aged

In vivo proliferating cells



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

Traitements médicaux



Spécificité en oncogériatrie

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

Mal et peu
explorées

Lien entre Androgènes et vieillissement cérébral Des modèles pré-cliniques

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



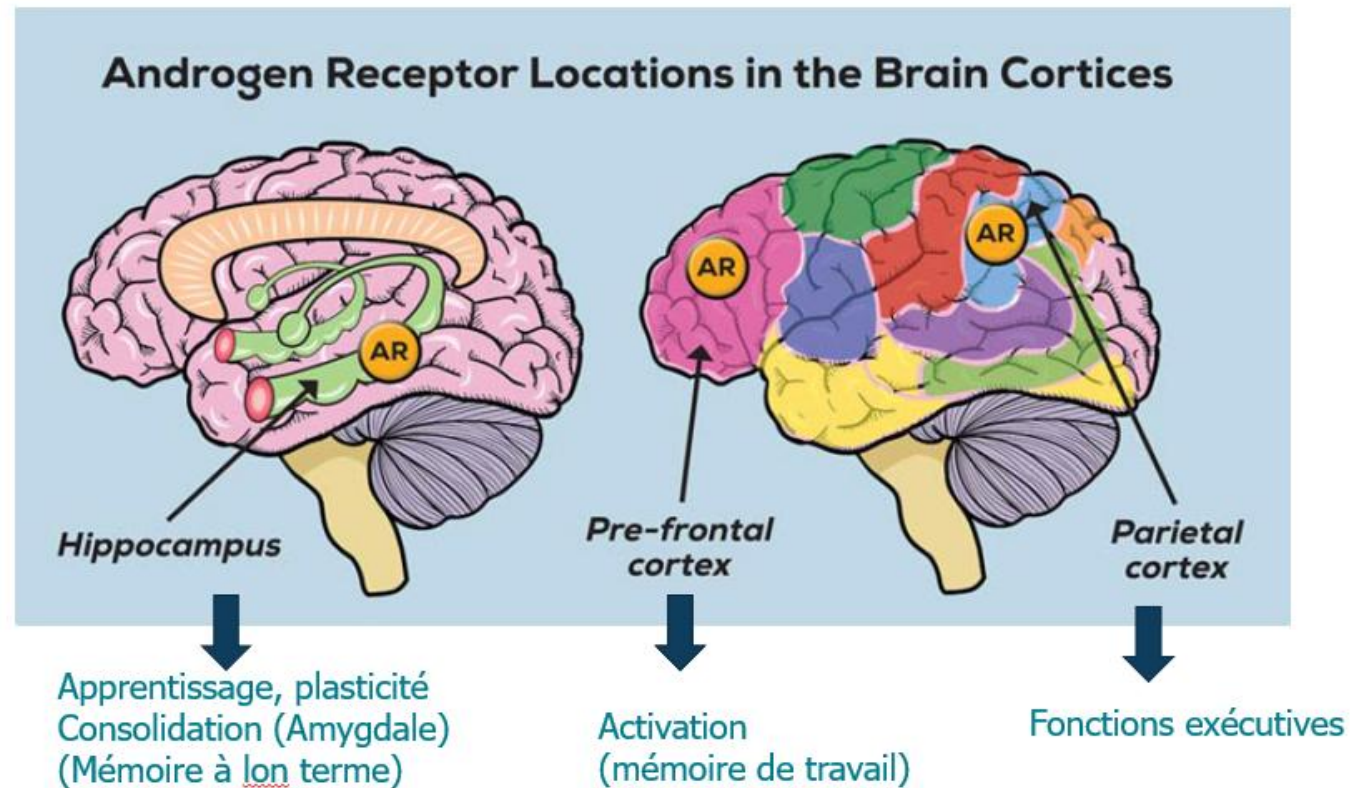
➡ Lien entre troubles cog et tx bas de testostérone :
essentiellement démontré chez les souris âgées

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

Troubles cognitifs et Hormonothérapie et cancer de la prostate



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



Risque de démence sous blocage androgénique

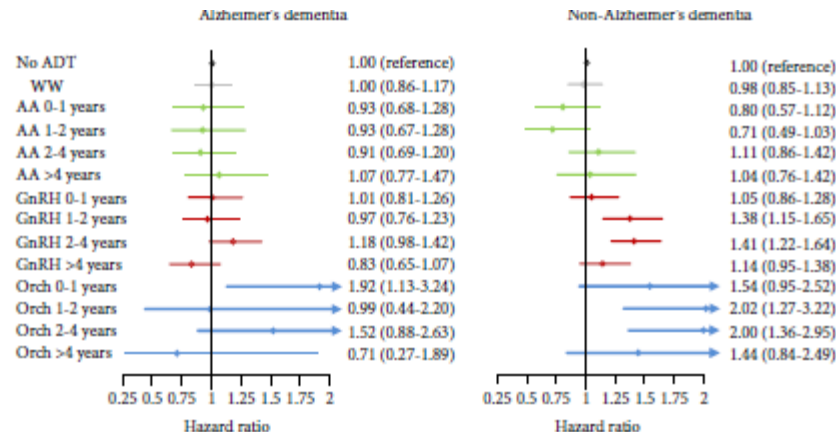
Table 2 Number of events (diagnosis of all dementia, Alzheimer's dementia and non-Alzheimer's dementia) in men without prostate cancer and in men on watchful waiting, antiandrogen treatment, GnRH agonist treatment and who underwent orchiectomy.

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

} Démence hors Alzheimer



} Blocage LH-RH

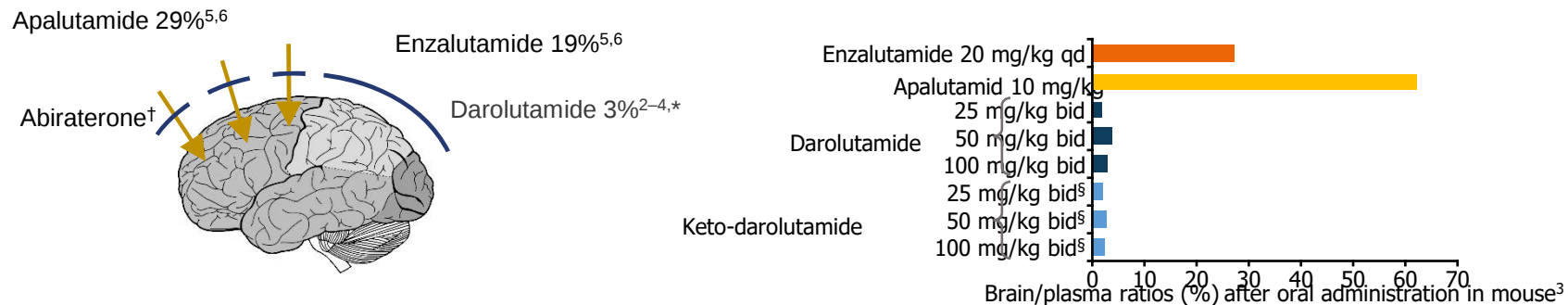


1 à 4 ans après l'initiation du traitement

Troubles cognitifs et hormonothérapies nouvelles generations et cancer de la prostate

Par quels mécanismes d'action potentiels?

- *Acetate abiraterone associé aux corticoides*: inhibition selective de la biosynthèse d'androgènes avec un impact sur la synthèse de dehydro-epiandrosterone connue pour être impliquée dans les troubles cognitifs chez le sujet âgé; Corticoides qui peuvent également impacter sur les fonctions cognitives
- *Antiandrogenes de nvlle génération* : action directe sur les récepteurs aux androgènes, Passage de la barrière hémato-encéphalique



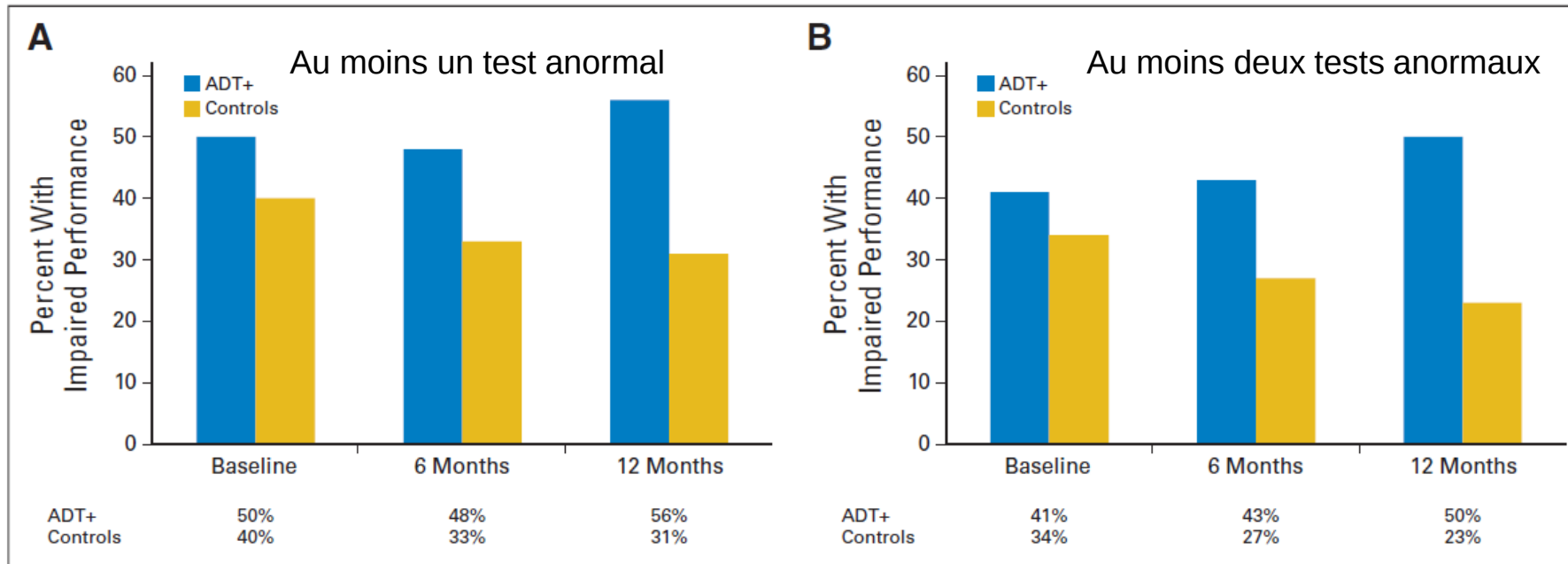
Impact sur la cognition

- Données de pharmacovigilance

	Neurocognitive impairment no. (%)	Cognitive impairment no. (%)	Dementia no. (%)
Traditional hormone therapy			
ADT			
Leuprolide	261 (15%)	201 (13%)	60 (25%)
Goserelin	59 (3%)	48 (3%)	11 (5%)
Histrelin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Triptorelin	24 (1%)	13 (1%)	11 (5%)
Degarelix	31 (2%)	28 (2%)	3 (1%)
Reglucolix	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
First-Gen AR antagonists			
Bicalutamide	39 (2%)	35 (2%)	4 (2%)
Flutamide	13 (1%)	12 (1%)	1 (0%)
Nilutamide	5 (0%)	4 (0%)	1 (0%)
Novel ARSIs (±ADT)			
Abiraterone	83 (5%)	56 (4%)	27 (11%)
Apalutamide	7 (0%)	4 (0%)	3 (1%)
Darolutamide	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Enzalutamide	1,240 (70%)	1,117 (74%)	123 (50%)

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

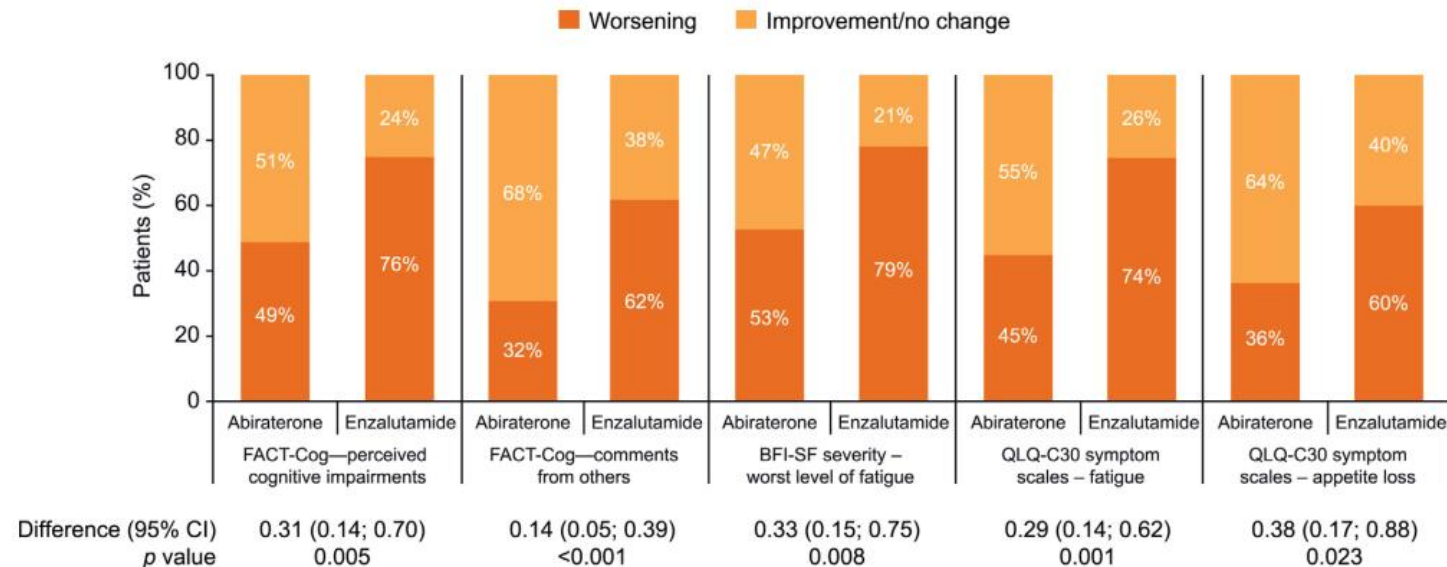
- Etude longitudinale, comparant 84 pts traités par chir puis ADT versus 84 hommes sans cancer
- Evaluation des fonctions cognitives



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

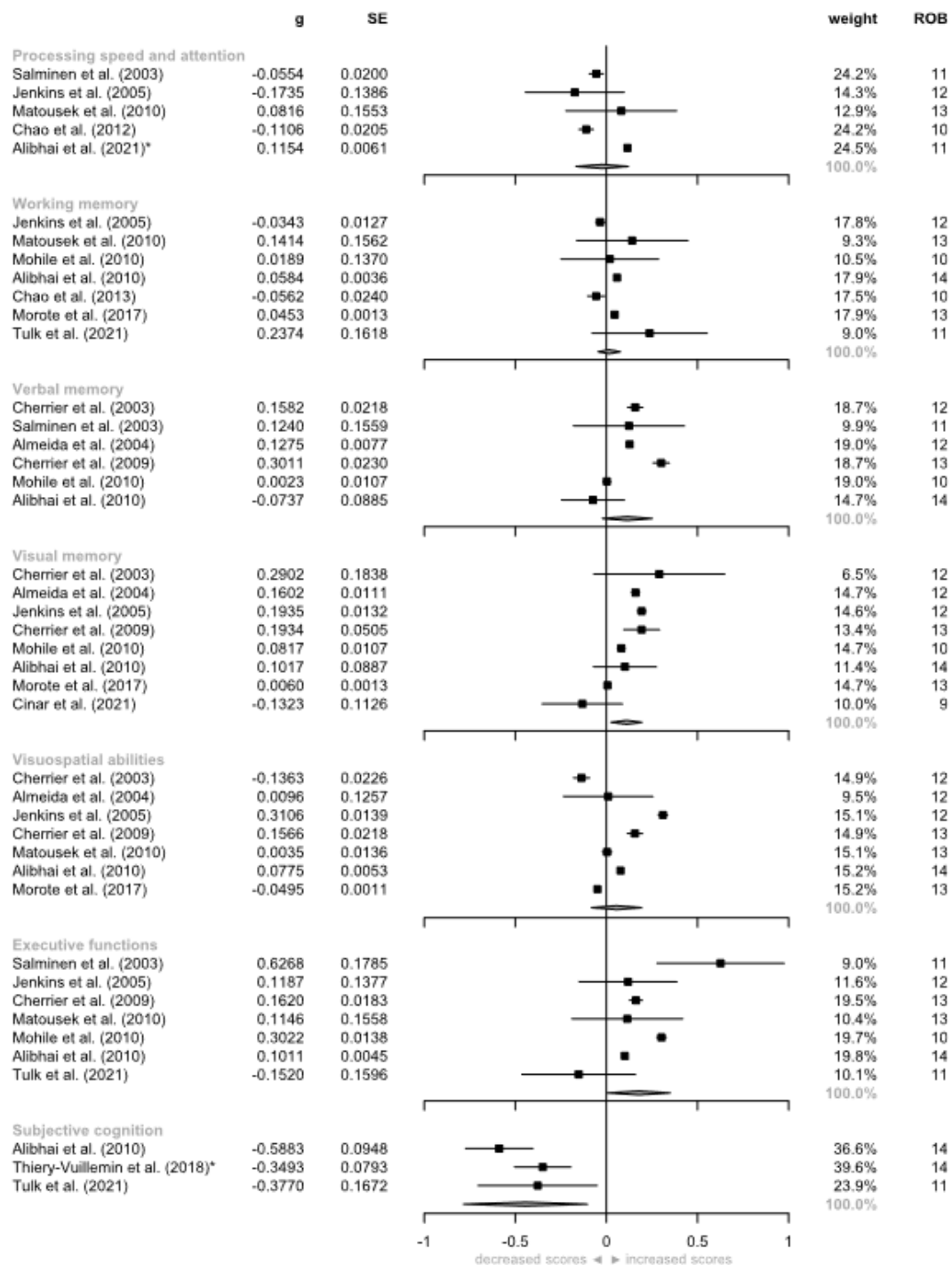
Plainte cognitive et nouvelles Hormonos

- Objectif : analyse à 12 mois (n = 211 pts)
- Analyse préliminaire à 3 mois chez 105 pts



Plus de plainte cognitive avec l'enzalutamide vs A Abiraterone

Meta-analyse : impact cognition



- Non démontré pour les tbles objectifs
- Démontré pour la plainte



ptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises

Boue et joly, cancer 2024

Etude Cog-Pro

COG-PRO trial Lange et al. (2017)

123 participants aged ≥ 70

NGHT group
74 patients
with castration-resistant mPC

ADT group
19 patients
with hormone-sensitive mPC

HC group
30 participants
with no history of cancer

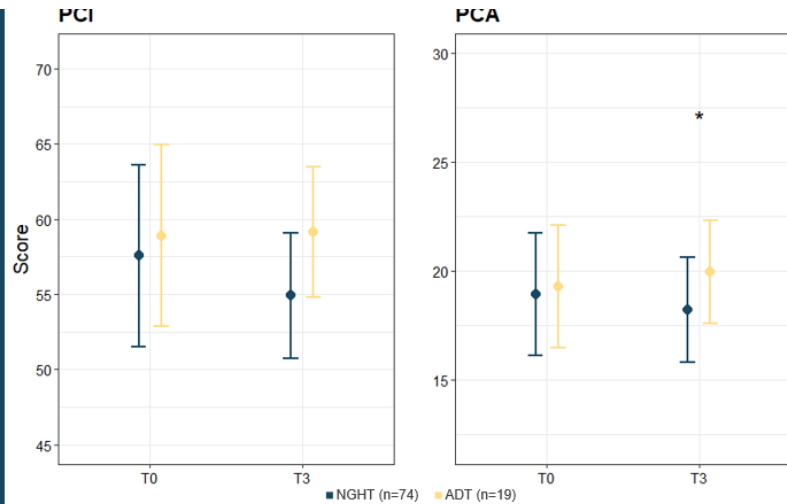
49
enzalutamide

25
abiraterone

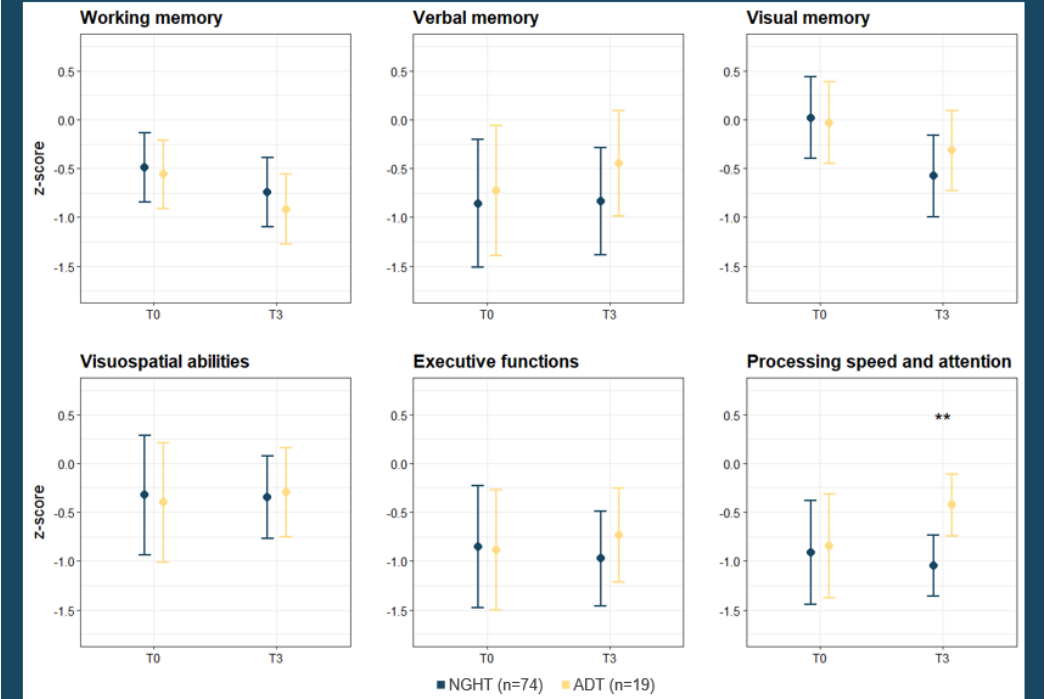
cognitive assessment (10 tests / questionnaires)

baseline ► 3 months ► 6 months ► 12 months

NGHT: new-generation hormone therapy; ADT: androgen deprivation therapy; HC: healthy controls



plainte



composite z-scores: multivariable linear models, adjusted for baseline cognition, age, education, fatigue and previous ADT duration
significant difference: ** $p < 0.01$ | low z-score reflects poor objective cognition

NGHT vs. ADT ▼
at T3, lower performance for
Processing speed and attention

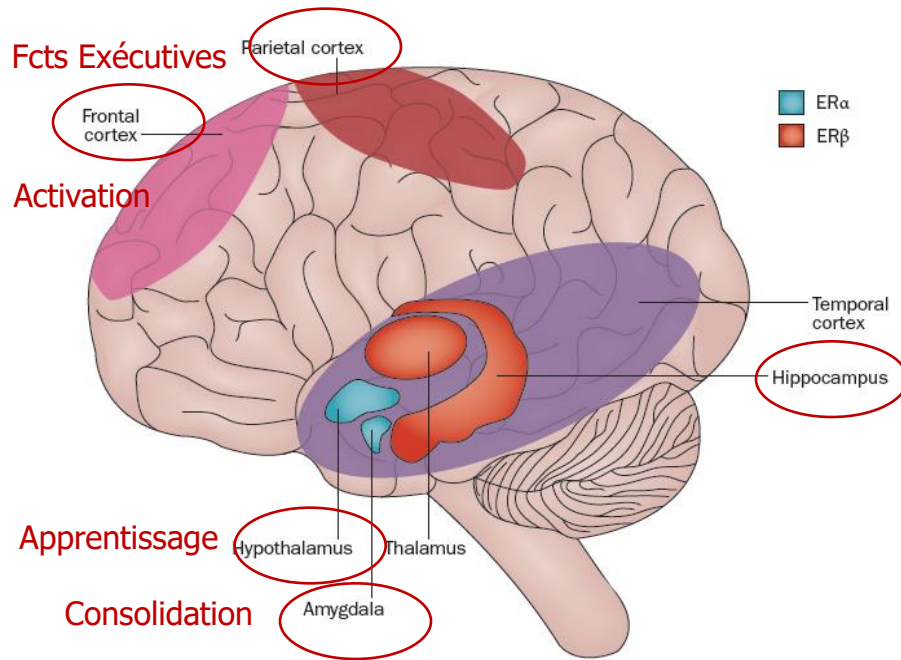
Performances

Boue et al, submitted

NGHT vs. ADT ► at T3, lower perceived cognitive impairment (PCA)

Troubles cognitifs et Hormonothérapie : cancer du sein

Rationnel



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

Apprentissage, plasticité

Données précliniques:

Chez la souris : atteinte des fonctions cognitives avec le Tamoxifène

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

Troubles cognitifs et Hormonothérapie: Cancer du sein

Ménopause précoce et risque de démence

- Rs un peu contradictoires mais récentes études montreraient un risque x2
- HT substitutive aurait un effet protecteur si introduction précoce

Traitement par HT pour un cancer du sein

- Effet étudié surtout avec le Tamoxifène, mais il semble également présent avec les Anti-aromatases
- Mémoire verbale et vitesse d'exécution
- Sur les ptes en situation de post-ménopause
- Effet age : effet plus important avec l'âge

Troubles cognitifs et Hormono, cancer du sein

Méta-analyse (sur articles)

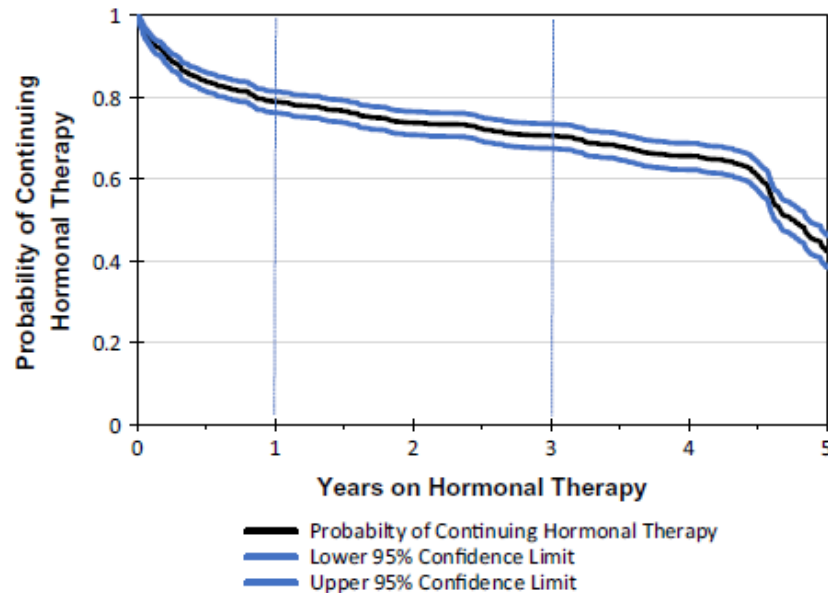
- Vrs témoins, sains : diminution des performances mémoire verbal/apprentissage
- A un an, surtout sur la mémoire de travail

*Tam versus AI:
pas de différence majeure

Meilleurs performances si Tam versus AI non stéroïdiens

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

Impact des troubles cognitifs sur l'observance des traitements oraux

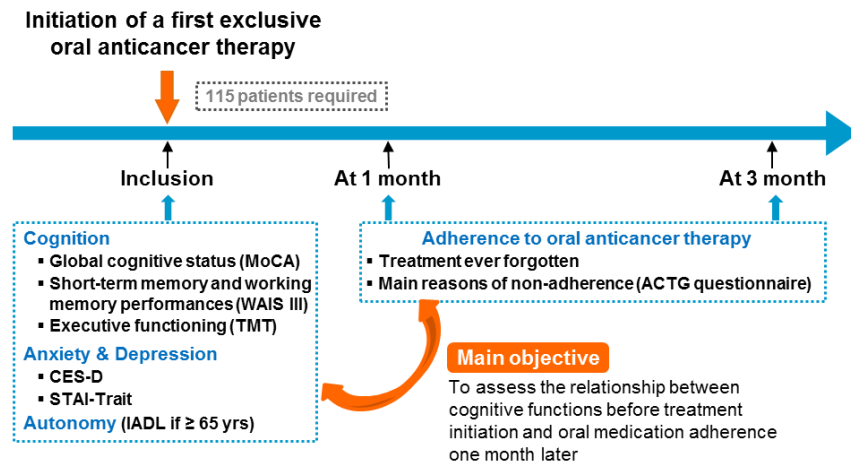


Hormonothérapie, cancer du sein,
900 ptes (âge : 74 ans)
43% arrêt HT < 5 ans

Risque plus élevé d'arrêt si Tbles cog initiaux : HR = 1,22, CI=1,09-1,40, $p < 0,001$

Impact des troubles cognitifs sur l'observance des traitements oraux

Age médian : 71 ans,
10% de non observance



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

➔ Mémoire de travail et dépression



De nombreux challenges

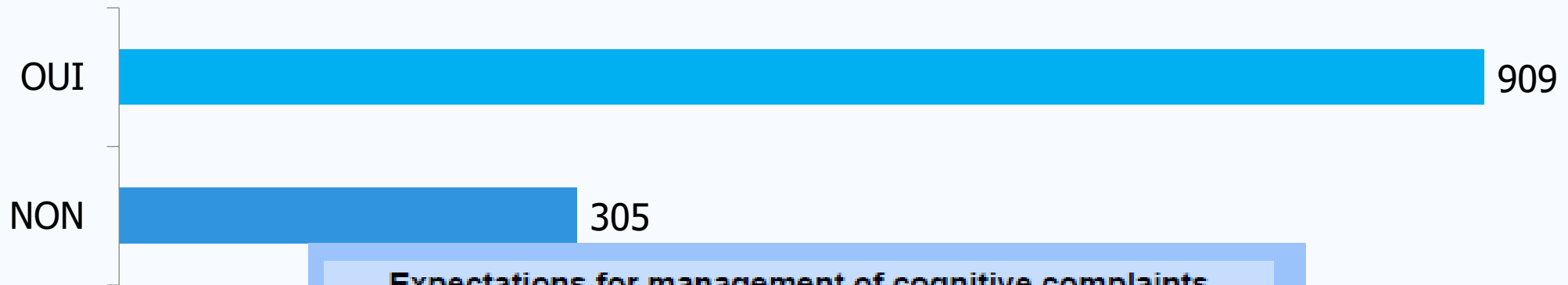
- Facteurs cognitifs prédictifs de tolérance des TTs
- Comment tenir compte de la fragilité cognitive
- Déclin cognitif sous thérapies ciblées, Immunos
- Observance : thérapies orales +++++
- Antalgiques et troubles cognitifs
- Interactions médicamenteuses,

Quelles interventions?

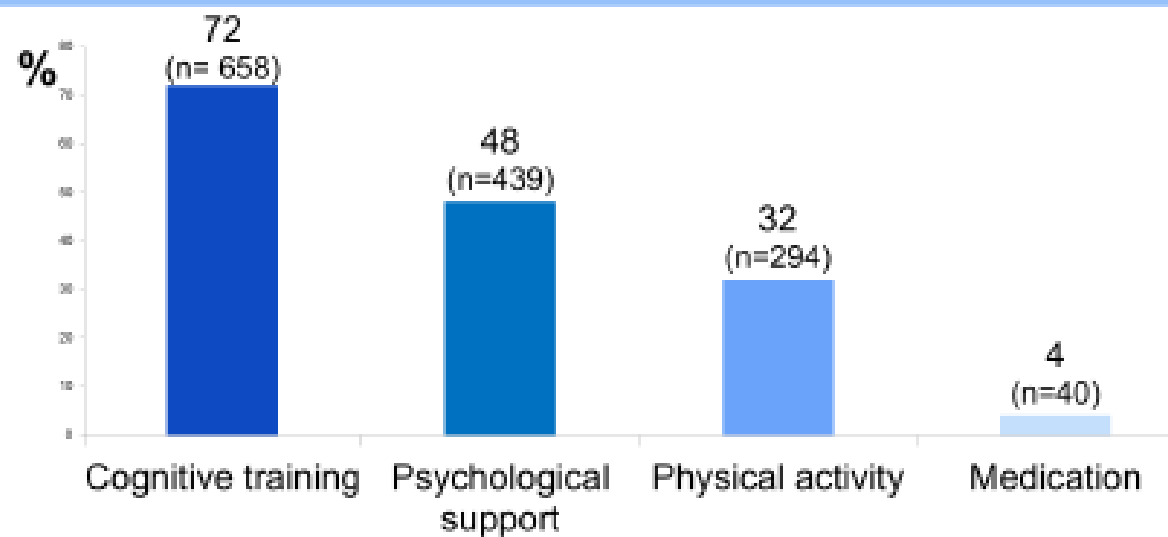


Spécificité en oncogériatrie

Souhaiteriez-vous/auriez-vous souhaité bénéficier d'une prise en charge spécifique pour ces difficultés de mémoire, de concentration ou autres difficultés cognitives? (n=1214)



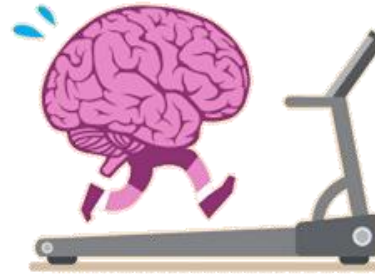
Expectations for management of cognitive complaints



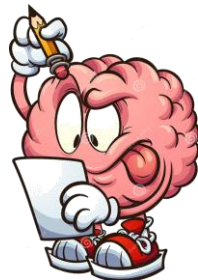
Quelles prises en charge?



Médicaments



Activité physique



Cognitive



Méthylphénidate

Médicaments pour la maladie d'alzheimer

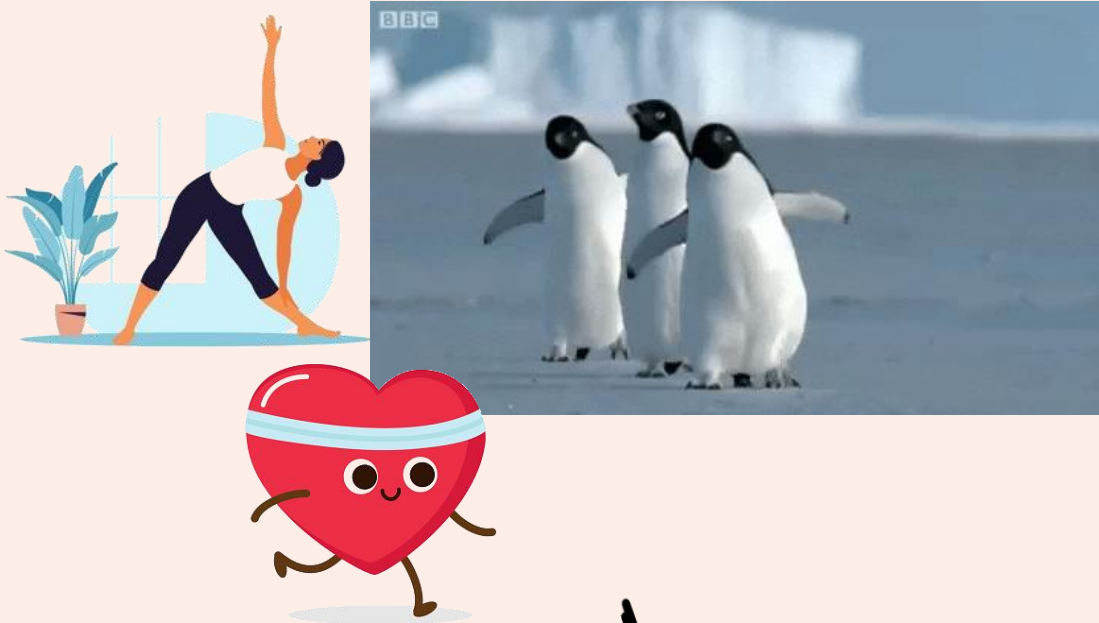
Neuroprotecteurs

**Pas de consensus ni d'amélioration
satisfaisante avec interventions
médicamenteuses**



(Karschnia et al., 2019, Vance et al., 2017, Wefel et al., 2015)

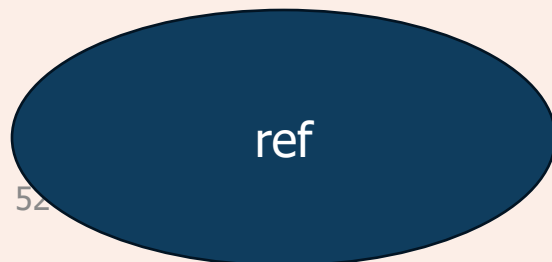
Activité physique



Moindre déclin cognitif

Dépression et troubles du sommeil

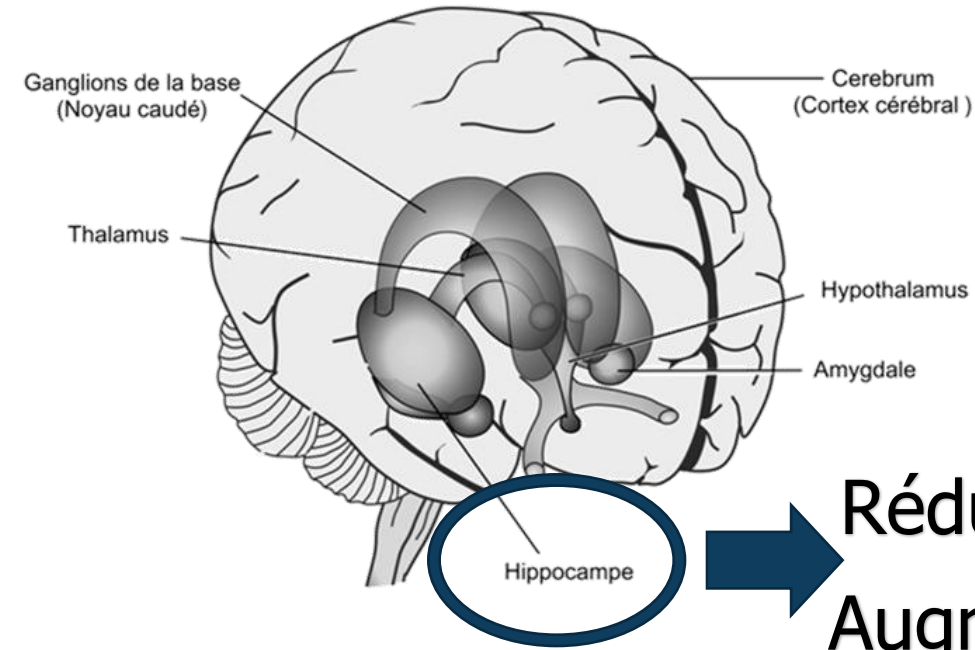
Autres comorbidités



52

Les exercices d'aérobic seuls ou combinés à un entraînement de résistance semblent être les plus efficaces

Activité physique – effets sur la cognition



Réduction des processus d'apoptose
Augmentation de la neurogénèse

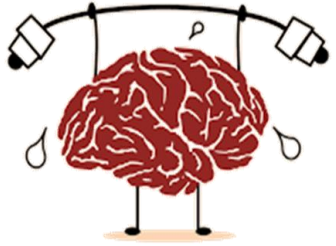
Park et al. 2018

➡ Amélioration de la mémoire et des fonctions exécutives

Northey et al 2019; Ehlers et al.
2017

➡ Amélioration de la plainte cognitive

Chan et al 2015; Lange et al. 2019

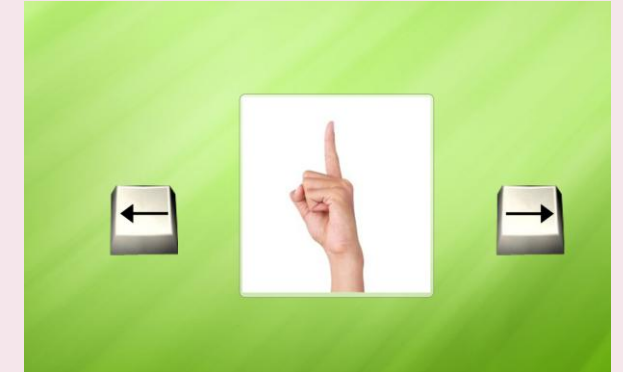
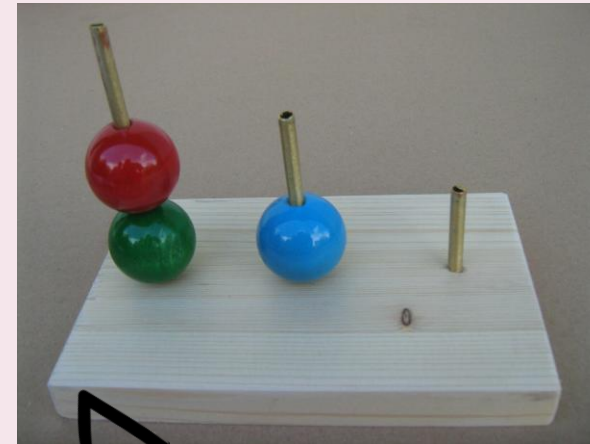
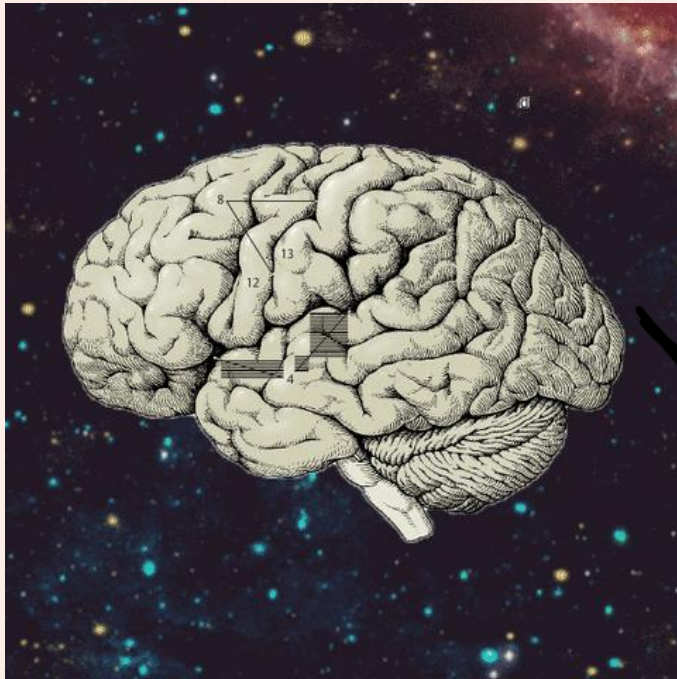


Entraînement cognitif



Psycho-éducation

Entraînement cognitif



2 mots

Poule Chien	Chien Poule	Rupture Fleur	Fleur Rupture	Bonbon Pièce	Bonbon Pièce	Radio Canari	Canari Radio
----------------	----------------	------------------	------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------



Mémoire
de travail

Mémoire
épisode

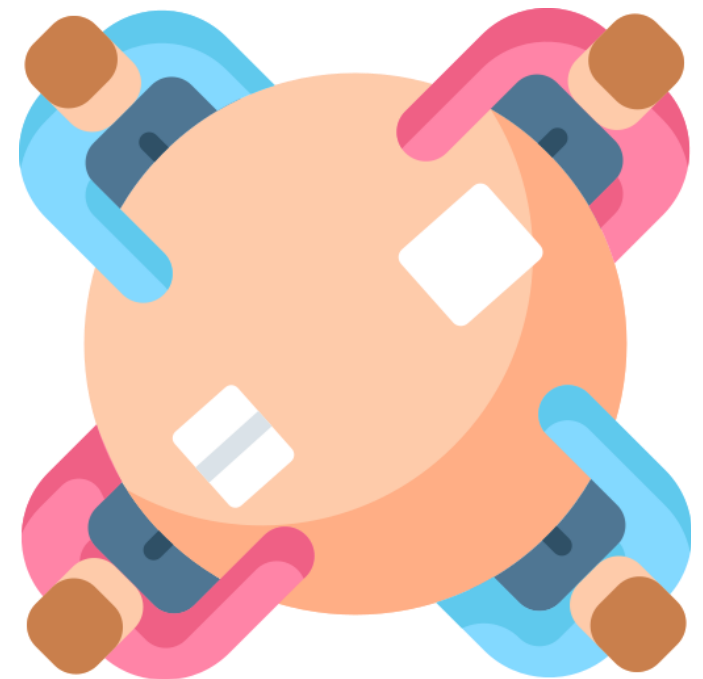
Fluence
verbale



Attention

Fonctions
exécutives

Vitesse de
traitement



Interventions multimodales

Combinaison des plusieurs stratégies

Qui stimulent différemment le cerveau

Approche déjà avérée efficace au
dehors de l'oncologie



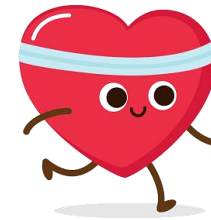
2 études en oncologie



Amélioration de la plainte
cognitive

57

(Leclerc et al., 2017, Cherrier et al., 2013)



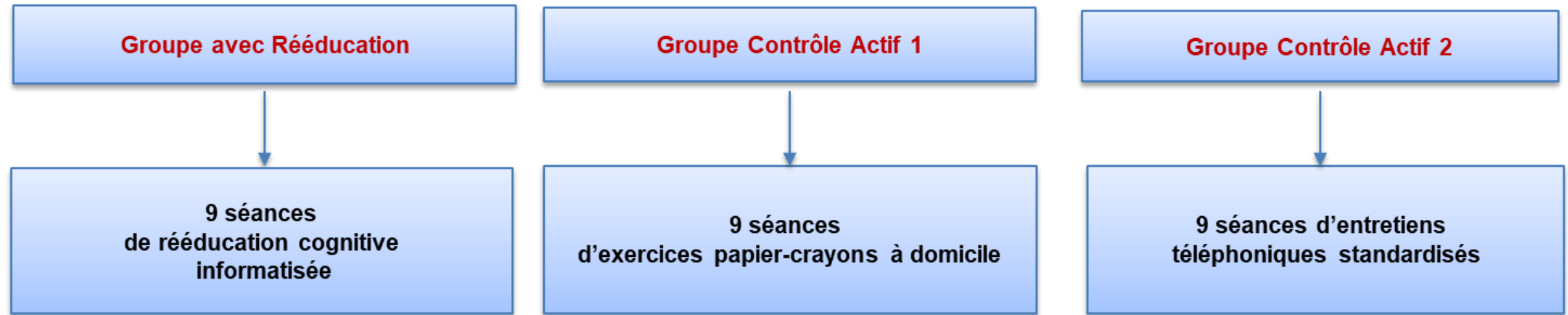
Activité physique



cognitive



Méditation



- ➡ Amélioration de la plainte cognitive
- ➡ Amélioration de la qualité de vie
- ➡ Amélioration de la mémoire du travail

Cancer

Original Article | [Open Access](#) |

Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A 3-arm randomized trial

Mélanie Dos Santos MSc, MD✉, Isabelle Hardy-Léger MSc, Olivier Rigal MD, Idlir Licaj MSc, Sarah Dauchy MD, Christelle Levy MD, Sabine Noal MD, Carine Segura MD ... [See all authors](#) ▾

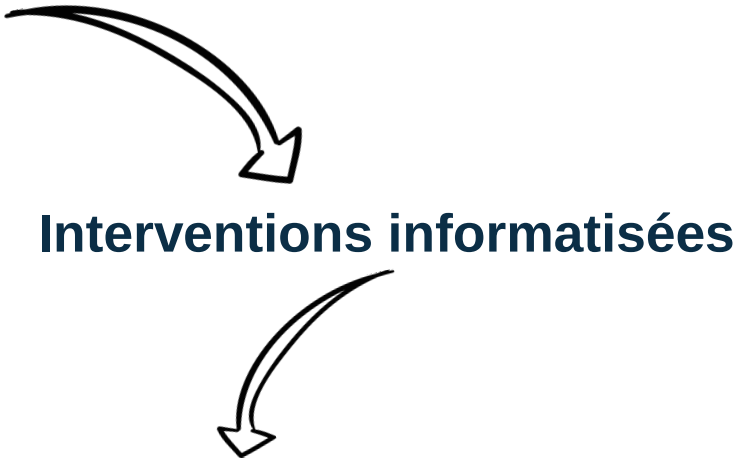
Interventions Informatisées



Systematic Review
Management of Cancer-Related Cognitive Impairment: A
Systematic Review of Computerized Cognitive Stimulation and
Computerized Physical Activity

Giulia Binarelli ^{1,2}, Florence Joly ^{1,2,3}, Laure Tron ^{2,3}, Sophie Lefevre Arbogast ^{2,3} and Marie Lange ^{1,2,3,*}

- ❖ Approches **peu généralisables en pratique**
- ❖ **Faible adhérence** de la part des patients
- ❖ **Absence de standardisation**



- ❖ Permettent des **interventions à distance**
- ❖ **Elles s'adaptent** mieux aux besoins des patients
- ❖ Elles augmentent **la motivation**
- ❖ Permettent **la standardisation** de l'intervention

Interventions	Mémoire	Attention	Fonctions exécutives	Vitesse de traitement	Plainte cognitive
STIMULATION COGNITIVE INFORMATISÉE					
Becker et al., 2017					
Bellens et al., 2020					✓
Bray et al., 2017					✓
Conklin et al., 2015	✓	✓		✓	✓
Damholdt et al., 2016	✓				
Dos Santos et al., 2020	✓				✓
Gehring et al., 2009	✓	✓			✓
Hardy et al., 2013	✓		NA	NA	NA
Kesler et al., 2013			✓	✓	
Maschio et al., 2015	✓				NA
Mihuta et al., 2017		✓			
Mihuta et al., 2018					
Poppelreuter et al., 2008					
Von Ah et al., 2012	✓	NA	NA	✓	✓
Wu et al., 2018					
Zucchella et al., 2013	✓	✓			NA
ACTIVITÉ PHYSIQUE INFORMATISÉE					
Galliano-Castillo et al., 2017		NA	NA		NA
Gehring et al., 2020	✓	✓	✓	✓	✓
Howell et al., 2018	NA	NA		NA	NA
Miki et al., 2014	NA	NA	✓	NA	NA
NA = not assessed					

Étude randomisée contrôlée Cog-Stim2 (PHRC 2022)

Étude nationale multicentrique (+ 25 centres)

Objectif principal:

Évaluer le bénéfice d'une stimulation cognitive informatisée supervisée par un neuropsychologue pendant 3 mois sur la plainte cognitive des patientes traitées pour un cancer du sein

Basée sur 2 approches

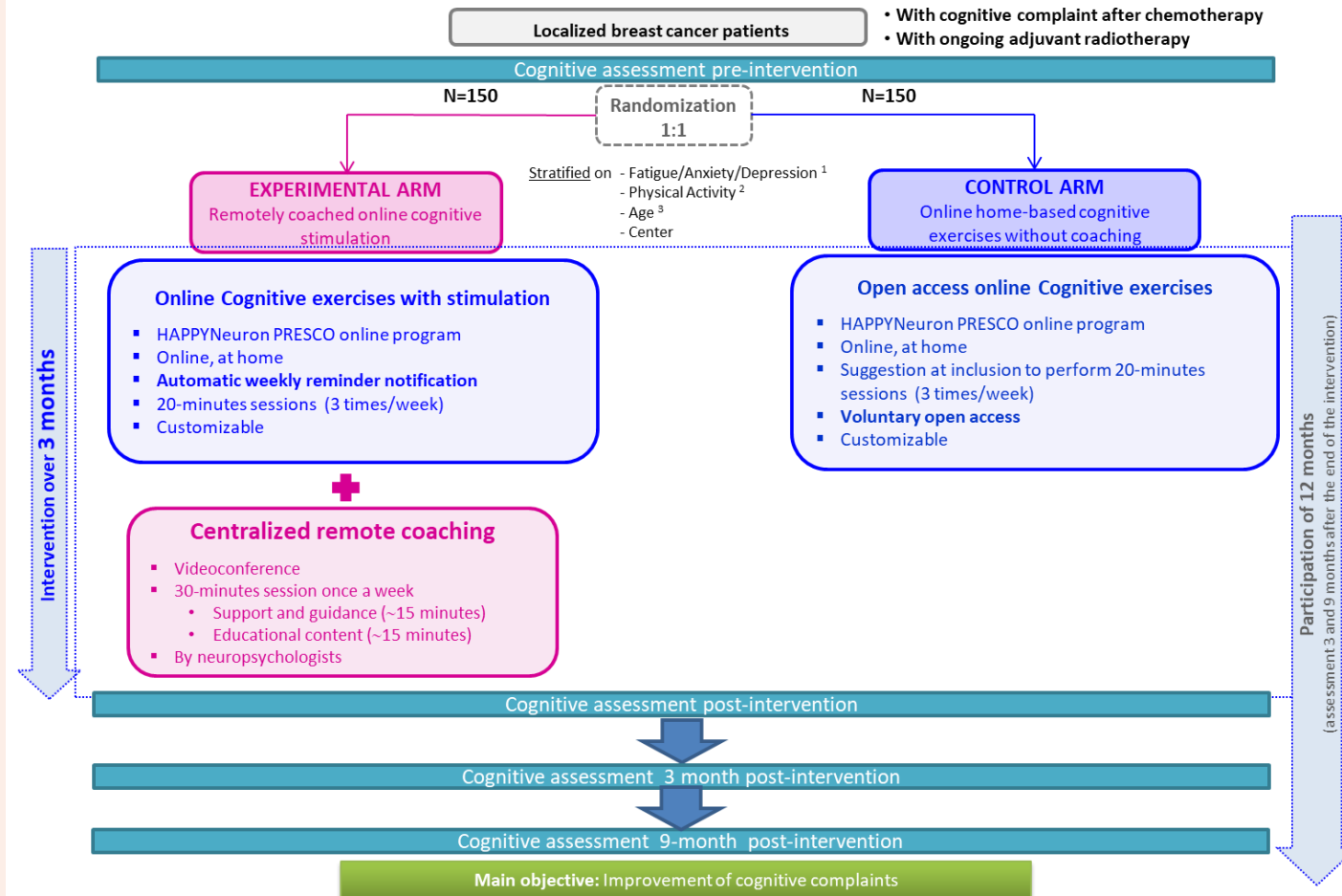
Approche de restauration

Rétablissement des fonctions impactées (neuroplasticité cérébrale)

Approche compensatoire

Apprentissage et renforcement des nouvelles stratégies (psychoéducation)

ref



¹ Composite criteria taking into account fatigue, anxiety and depression: at least one impaired dimension (Fatigue (Fact-F score >37) and/or anxiety (HADS_{anxiety} score >11) and/or depression (HADS_{depression} score >11) **versus** none of them

² **Current Physical activity**, using the short 7-item form IPAQ self-questionnaire and reporting the participation to a program of adapted physical activity (APA): Low physical activity and no APA **versus** intermediate or high physical activity (IPAQ) and/or APA

³ <55 **versus** ≥ 55 year-old

Quelles interventions pour le sujet âgé?



Dans la population générale âgée

Activité physique



Bénéfique pour la cognition, notamment quand combine un entraînement de résistance à un aérobic

Falck et al., 2019



Peut réduire le déclin de la matière blanche et grise dans les régions frontale, temporal et pariétale

Bamidis et al., 2014

Entraînement cognitif



Augmentation du volume cérébral, de l'épaisseur et de la densité du cortex



Augmentation de l'activation cérébrale dans divers régions cérébrales impliqué dans la mémoire and fonctionnes exécutives

Bamidis et al., 2014

En oncologie

Psycho-Oncology

Psycho-Oncology 23: 906–913 (2014)

Published online 14 February 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/pon.3501

Feasibility and efficacy of speed-feedback therapy with a bicycle ergometer on cognitive function in elderly cancer patients in Japan

Emi Miki, Tsuyoshi Kataoka and Hitoshi Okamura*

Institute of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Quelques bénéfices sur les fonctions exécutives



HHS Public Access

Author manuscript

Support Care Cancer. Author manuscript; available in PMC 2019 June 01.

Published in final edited form as:

Support Care Cancer. 2018 June ; 26(6): 1917–1926. doi:10.1007/s00520-017-4026-8.

Computerized cognitive training in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy: A pilot study

Lisa M. Wu^{1,*}, Ali Amidi², Molly L. Tanenbaum³, Gary Winkel⁴, Wayne A. Gordon⁵, Simon J. Hall⁶, Katrin Bovbjerg¹, and Michael A. Diefenbach⁶

Quelques bénéfices sur les temps de réaction et une satisfaction moyenne

D'autres facteurs à investiguer

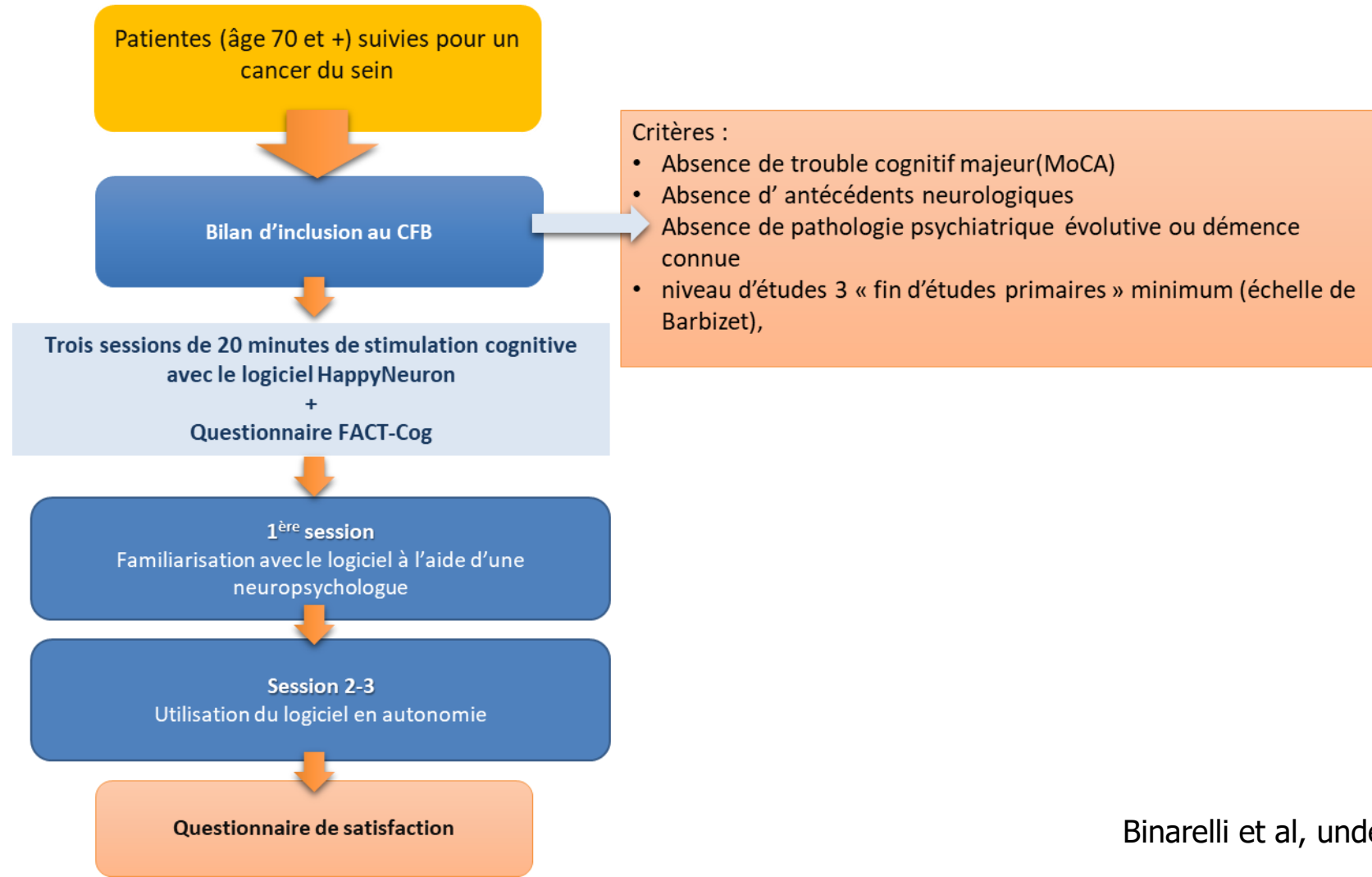
- **Préférences sur le format de l'intervention**
- **Barrières et facilitateurs pour le transfert à la pratique clinique**
- **Acceptabilité des interventions digitales**

Étude de faisabilité Cog-Tab-Age

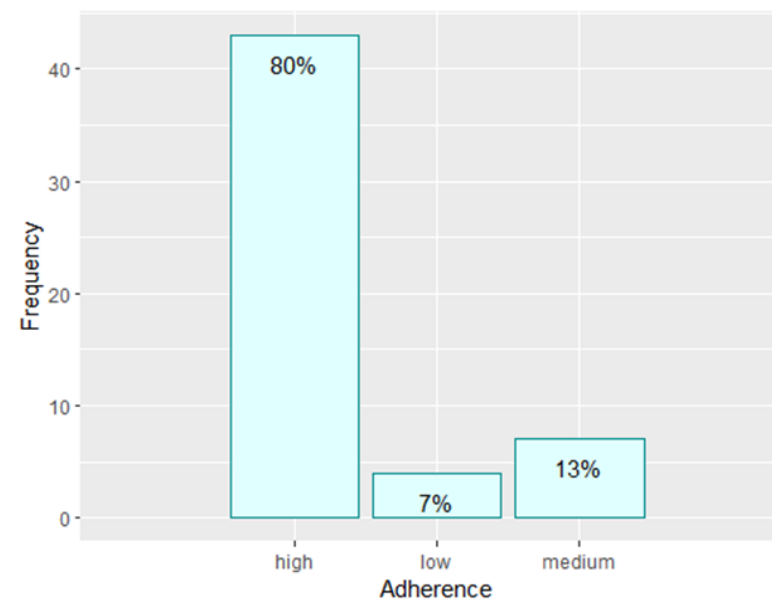
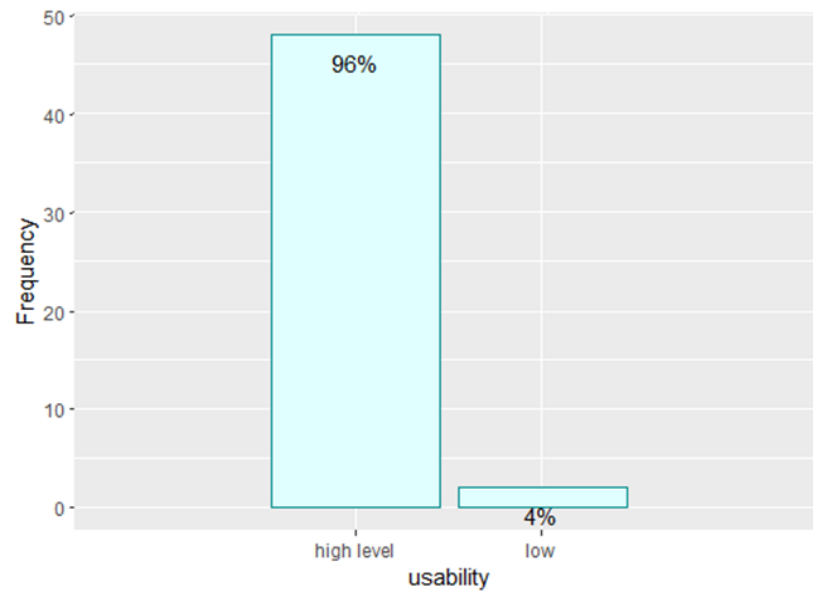
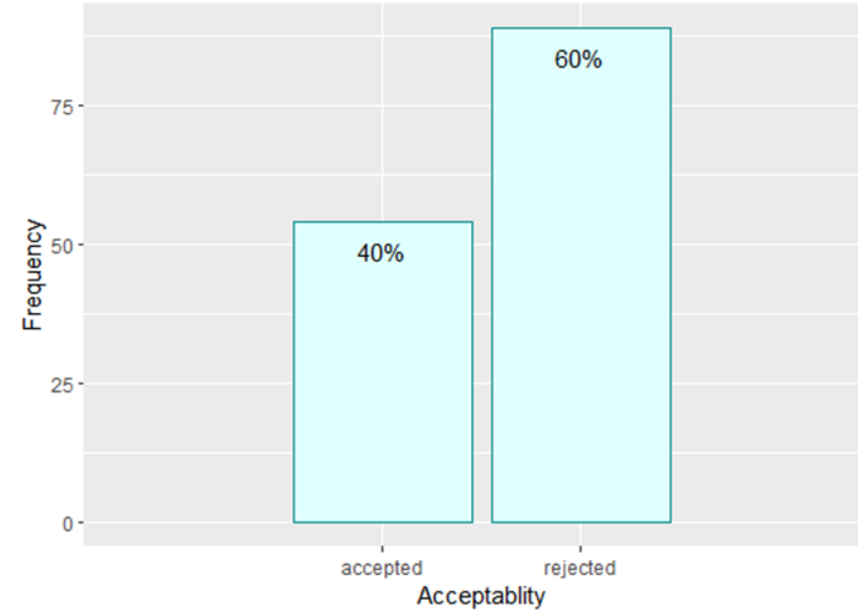
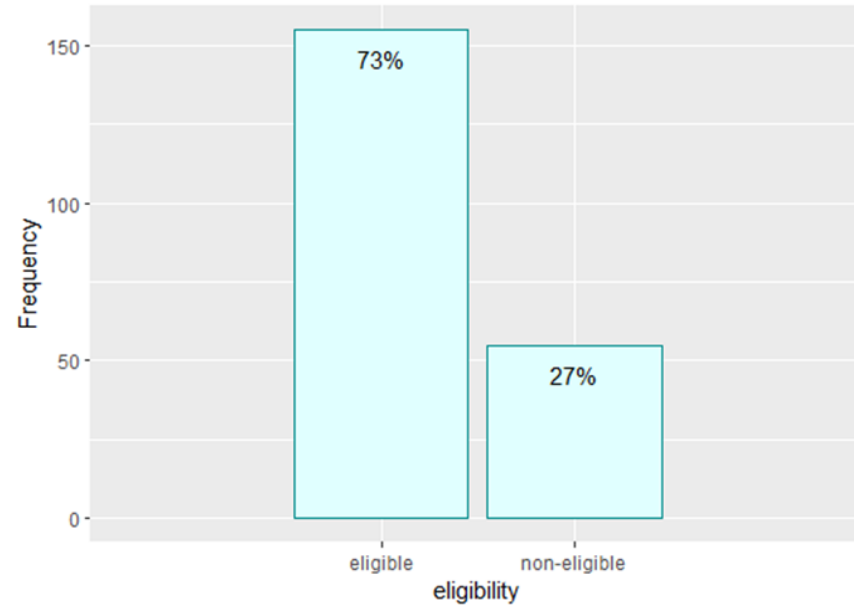
Objectif principal:

Evaluer la facilité d'utilisation des interventions informatisées chez les patients

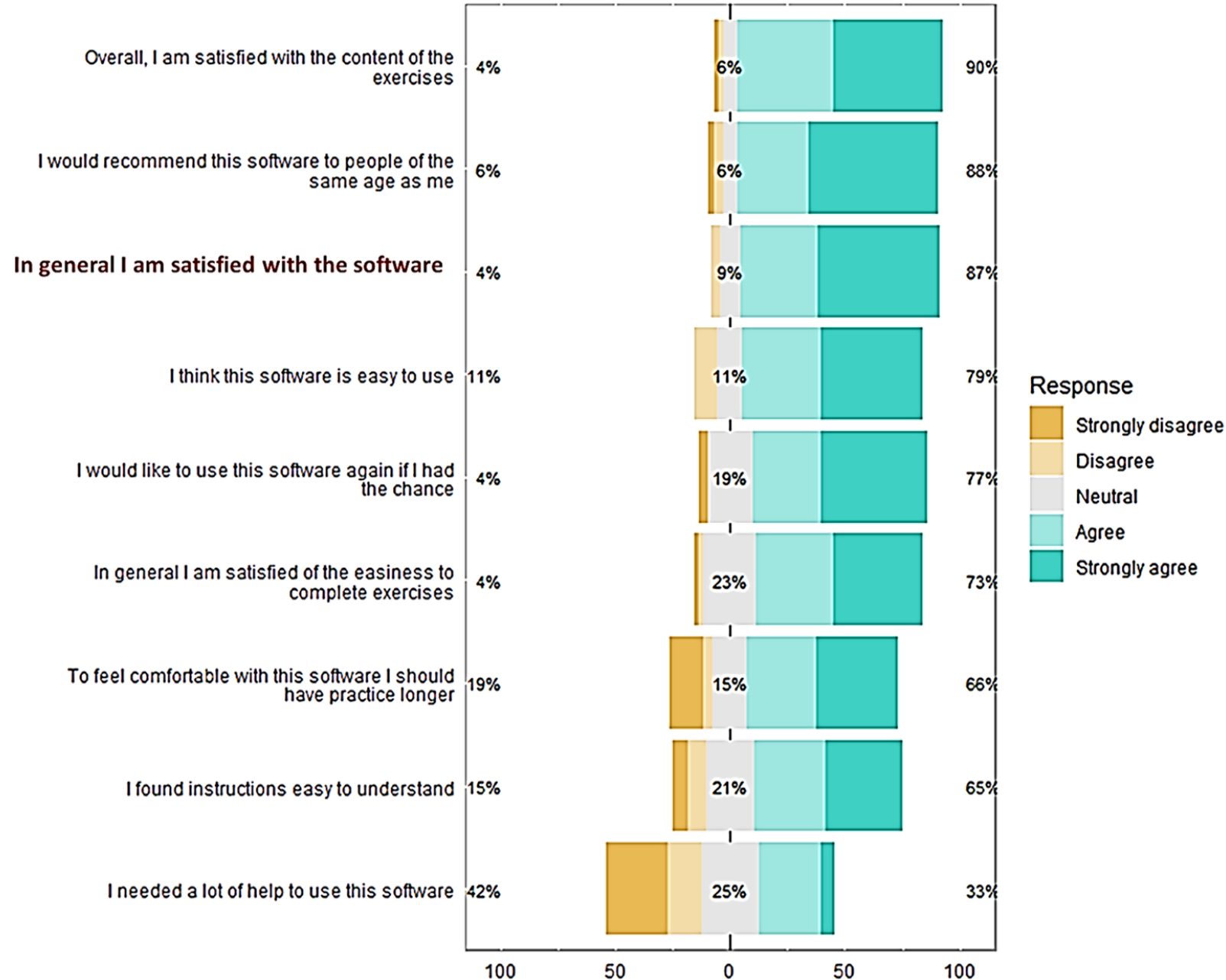
Complétion d'au moins **3 exercices** proposés en **10 minutes** au maximum



Étude de faisabilité Cog-Tab-Age



Étude de faisabilité Cog-Tab-Age



- 1. Donner des informations et des explications relatives à ces troubles (leur réalité, leur complexité et l'intrication possible à d'autres facteurs)**
- 2. Proposer des recommandations de type écologique**
- 3. Proposer un accompagnement psychologique, qui est souvent nécessaire**
- 4. Proposer d'éventuelles pratiques complémentaires pour améliorer la qualité de vie (ex : art-thérapie, sophrologie, etc.)**
- 5. Proposer une intervention pour améliorer le fonctionnement cognitif**





Interventions cognitive

Proposer au moins une session de **psychoéducation** à tous les patients avec une plainte cognitive

Proposer un **programme de réhabilitation cognitive** (psychoéducation ± entraînement cognitif ± thérapie cognitivo-comportementale)

Adapter les paramètres de la réhabilitation cognitive au patient et à la structure d'accueil

Proposer des sessions sur-site et des exercices à faire à la maison

Durée de la session au moins 45min

Autres interventions

L'activité physique devrait être proposée à tous les patients avec des troubles cognitifs

Les **exercices combinés à de la relaxation** (e.g. yoga) devraient être considérés comme une option thérapeutique pour les patients avec des troubles cognitifs

Les **interventions multimodales** (i.e; interventions cognitive combinées avec une autre approche choisie en fonction du besoin et des préférences du patients) sont préférables pour améliorer la cognition et les symptômes associés

Concrètement que proposer nos patients âgés?



Si troubles cognitifs en lien avec une pathologie neurodégénérative :
adresser à nos collègues neurologues et neuro-psychologues spécialisés

Sinon que proposer?

Ex Ateliers

4 séances de 2h

Sur sites

En ligne

Psychoéducation

- Infos générales sur le fonctionnement cognitif et troubles cognitifs en oncologie
- Stratégies compensatoires
- Astuces à utiliser au quotidien

Stimulation cognitive



Echange en groupe

Sur les difficultés rencontrées.



Avec le soutien des comités :
CALVADOS
MANCHE
ORNE



Mal adaptés pour les patients âgés on oncogériatrie

Initiatives /projets

Initiatives en Nvle aquitaine?



Projets ?

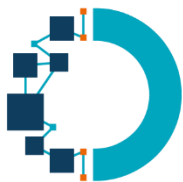
- Ateliers de psycho-éducation (patients et les conjoints)

Pilote : cancer de la prostate



Conclusions

- Les traitements médicaux du cancer peuvent induire des troubles cognitifs
- Population âgée : population particulièrement à risque
- A prendre en compte dans la décision thérapeutique (notamment pour les indications de traitements adjuvants)
- Mieux identifier lors de la cs d'oncoG les populations à risque de déclin cognitif avec les traitements
- Développer des interventions et soutien pour les pts en traitements avec déclin cognitif modéré



**Merci de votre
attention !**

