

Atteinte cognitive et agents anti-angiogéniques

Sophie Taillibert

Services de neurologie Mazarin et de radiothérapie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

<sophie.taillibert@psl.aphp.fr>

La plainte cognitive exprimée par les patients traités pour un cancer, longs survivants ou non, est qualifiée de "brouillard mental" ou « *chemofog* » chez les patients anglo-saxons. L'exacte cause de ce "brouillard" communément appelé « *chemobrain* » par les soignants, et rapporté par les patients à différents moments de la maladie, est mal connue. Seules des études assez récentes permettent d'envisager ses mécanismes. Certains rapportent ces symptômes avant tout traitement, d'autres n'ont jamais reçu qu'une hormonothérapie. Ainsi, le terme « *chemobrain* » semble inapproprié. Le plus souvent subtile et durable, cette atteinte cognitive qualifiée de « modérée » par les médecins, affecte les activités quotidiennes et doit être recherchée.

Définition

Les symptômes recouvrent, fatigue, difficulté de concentration et de maintien de l'attention, incapacité à organiser les activités quotidiennes, pertes et « trous » de mémoire, difficulté à se rappeler des détails, les noms et les mots à usage quotidien, difficulté à réaliser plusieurs tâches en même temps et à les terminer, difficulté à acquérir de nouvelles qualifications, ralentissement de la pensée et du traitement des informations, diminution de clarté mentale et sensation de confusion. Les données de la littérature rapportent un dysfonctionnement des régions sous-corticales frontales expliquant les déficits attentionnels, ceux des fonctions exécutives et psychomotrices, de la vitesse de traitement de l'information ainsi qu'un dysfonctionnement de la mémoire de

travail, verbale et visuelle [1-8]. Comment évaluer la durée de ces troubles alors que la crainte principale des patients est celle d'une chronicisation ? La grande disparité observée dans les résultats des études repose sur des différences méthodologiques. Seules des évaluations prospectives contrôlées avec évaluation préthérapeutique permettent de répondre à cette question.

Nouvelles approches à l'origine d'un concept évolutif

Les symptômes rapportés ne s'associent pas toujours à une atteinte cognitive objective lors de la passation des tests. L'imagerie fonctionnelle objective une activation corticale plus diffuse durant les tâches impliquant la mémoire de travail chez les patients recevant ou ayant reçu une chimiothérapie. Cette modification de l'activation est observée même en cas de normalité des tests cognitifs, introduisant les notions de profil biologique individuel, de résistance au stress, de réserve cognitive et de capacité compensatoire. La compensation efficace d'une atteinte cognitive subtile est liée à l'utilisation d'un réseau neuronal plus large et permet d'obtenir un niveau de performance comparable lors des tests, au prix d'une plainte mnésique et de fatigue mentale [9, 10].

Le terme de "*chemobrain*" recouvre un concept complexe, d'origine multifactorielle. Une vulnérabilité individuelle, une prédisposition génétique, le stress secondaire à l'annonce diagnostique, l'anxiété, la dépression et la fatigue, les traitements (chirurgie, anesthésie, cytotoxiques, hormonothérapie, symptomatiques), les modifi-

cations hormonales (ménopause chimio-induite), comorbidités et éventuels syndromes paranéoplasiques peuvent participer aux troubles cognitifs. Les appellations « modifications cognitives associées au cancer ou aux traitements anticancéreux » et « *crisis brain* » ou « cerveau en crise » ont ainsi été proposées dans la littérature [11].

L'évaluation des fonctions cognitives chez les patients atteints d'un cancer repose sur des tests pratiqués et analysés par un neuropsychologue. Ces tests doivent être reproductibles, sensibles et spécifiques, validés, normés selon l'âge, le sexe et le niveau socioculturel du patient afin de permettre une interprétation valide des résultats. La faisabilité de l'interprétation clinique repose sur une durée de passation préalablement adaptée à ces patients fatigables aux capacités attentionnelles altérées. Un bilan initial doit être impérativement réalisé avant l'administration du traitement ; il est susceptible d'être répété au cours d'études longitudinales et de comporter des versions différentes. Il faut en effet éviter un effet « *test-retest* » c'est-à-dire un effet d'apprentissage qui améliore artificiellement la performance avec le temps. Le MMSE (*Mini Mental State Examination*) est peu sensible et ne répond à aucun des critères pré requis. Les fonctions sous-corticales et préfrontales à évaluer incluent l'attention, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire verbale, visuelle et de travail, l'apprentissage, le langage, la perception visuelle, les praxies, la motricité fine et les fonctions exécutives. Compte tenu de l'existence d'interactions complexes entre cortisolémie, cytokines inflammatoires et structures neuro-anatomiques impliquées dans la mémoire, et afin d'analyser d'éventuelles corrélations et de mesurer l'impact du stress psychologique sur les fonctions cognitives, il est aussi nécessaire d'évaluer l'état thymique du patient et sa qualité de vie [12].

Inhibition de l'angiogenèse et atteinte cognitive

Dans le cerveau sain, les cellules souches neurales (CSN) existent au sein de niches vasculaires dont les cellules endothéliales sécrètent des facteurs régulant le fonctionnement des CSN [13]. Les CSN sont localisées dans les régions hippocampiques et sous-ventriculaires et présentent un taux de prolifération faible. Le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) augmente la survie des CSN protégées au sein des niches. Dans les gliomes de haut grade, les niches vasculaires présentent des anomalies et sont nécessaires à la survie des cellules

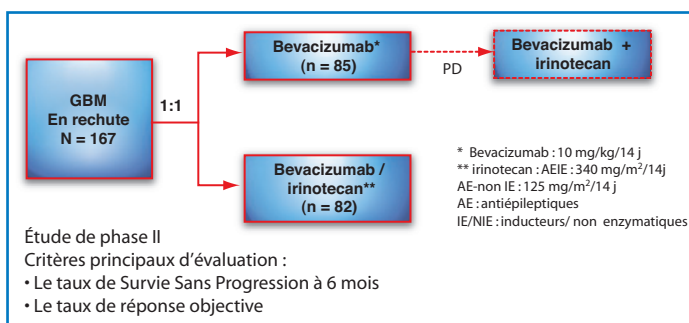


Figure 1. Schéma de l'étude BRAIN (AVF3708)

souches cancéreuses (CSC) en contribuant directement à la genèse et à la maintenance des CSC, ainsi qu'à la croissance tumorale par le biais de la sécrétion de facteurs par les cellules endothéliales [14, 15]. Les vaisseaux s'associent sélectivement aux cellules souches Nestin+/CD133+ (qui comprennent les CSC) et favorisent l'auto-renouvellement et le maintien de celles-ci dans un état indifférencié. Ces cellules se distribuent dans la tumeur, dans toutes les régions supra- et infra-tentorielles cérébrales. Ces données illustrent le fait que les gliomes les plus agressifs sont hautement vascularisés. Les niches vasculaires présentent également un rôle de protection des CSC contre les menaces environnementales, aboutissant à une chimio et radio-résistance, et permettent une nouvelle prolifération après une réponse initiale favorable.

Une augmentation du nombre de cellules endothéliales et de vaisseaux, du taux d'auto-renouvellement des CSC Nestin+/CD133+ et une accélération de l'initiation et de la croissance tumorale ont été montrées dans des modèles orthotopiques de médulloblastomes et de gliomes. Inversement, les anti-angiogéniques, dont le bevacizumab, sont à l'origine d'une déplétion des vaisseaux tumoraux et des CSC prolifératives, cassent le cycle d'auto-renouvellement cellulaire et entraînent l'arrêt de la croissance tumorale [16, 17]. Cela explique l'impact des anti-VEGF dans le traitement des glioblastomes mais peut aussi laisser supposer, au moins en théorie, un rôle sur les cellules souches neurales, et par conséquent sur les fonctions cognitives.

L'étude Brain (figure 1) ayant démontré l'impact du bevacizumab sur la survie sans progression dans les glioblastomes en récurrence et conduit à l'enregistrement aux USA de cet agent dans cette indication, a bénéficié d'une étude ancillaire qui évaluait les fonctions cognitives des patients. Les résultats ont été rapportés par Vredenburgh à l'ECCO-ESMO 2009 et par Wefel à l'ASCO 2009 [18].

Les fonctions neurocognitives ont été évaluées à partir de trois tests validés, standardisés, avant l'initiation du traitement, puis toutes les 6 semaines. Le *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HTLV-R), le *Trail Making Test* et le *Controlled oral Word Association* (COWA) évaluaient respectivement la mémoire verbale, l'attention et le langage. Une grande majorité des patients répondeurs ou stables pendant au moins 6 mois ont vu leurs fonctions cognitives stabilisées ou améliorées au cours du traitement par bevacizumab avec ou sans irinotecan (figure 2).

Figure 2. Analyses des fonctions cognitives dans l'étude d'enregistrement BRAIN

	Beva		Beva + irinotecan	
	Score stable ou amélioration sur tous les tests	Diminution du score sur au moins un test	Score stable ou amélioration sur tous les tests	Diminution du score sur au moins un test
Patients répondeurs (CR ou PR), % selon l'IRF	75 %	25 %	60,7 %	39,3 %
Patients avec une PFS supérieure à 6 mois	70,4 %	29,6 %	70 %	30 %
Patient en progression selon les investigateurs	30,6 %	69,4 %	44 %	56 %

IRF : comité indépendant.

Si ces données sont rassurantes, il semblerait que des troubles cognitifs sous-corticaux peuvent être induits par un mode de progression tumorale diffuse rare déjà rapporté chez les patients atteints d'un glioblastome échappant au bevacizumab [19]. Il s'agit de la résultante clinique d'un phénomène de « cooptation vasculaire » secondaire au blocage du VEGF. Deux cas de patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules traités par anti-VEGF rapportent une progression méningée très atypique sur les plans clinique et radiologique [20]. Ralentissement idéomoteur, syndrome frontal et atteinte dysexécutive associés à des troubles de l'équilibre et de la marche avec chutes retardent le diagnostic et sont proches des signes cliniques rapportés dans les gliomes lorsque ceux-ci progressent sous forme de gliomatose, c'est-à-dire d'atteinte diffuse très infiltrante. Les données de neuro-imagerie chez ces 2 patients (absence de prise de contraste méningée, présence de lésions punctiformes hémorragiques de la substance blanche, atteinte sous-corticale (fond des gyri) multifocale compatible avec une vasculopathie ne prenant pas le contraste, sont corrélées aux analyses pathologiques qui objectivaient le diagnostic de méningite carcinomateuse et une extension massive de cellules tumorales atteignant la profondeur des vaisseaux.

Les anti-VEGF ont désormais une place incontournable dans l'arsenal thérapeutique oncologique. À l'instar des autres traitements (chimiothérapie, hormonothérapie) prolongeant la survie des patients, leur retentissement cognitif mérite d'être évalué en raison d'un effet indéniable sur la qualité de vie des patients. Mieux comprendre les mécanismes d'action des anti-angiogéniques ainsi que les voies d'échappement au traitement et réaliser des études prospectives évaluant la cogni-

tion dans les futurs essais cliniques nous permettront de répondre aux nombreuses questions que nous nous posons quotidiennement dans le cadre de la prescription des médicaments anti-VEGF.

Références

1. Wieneke MH, et al. *Psychooncology* 1995 ; 4 : 61.
2. van Dam FS, et al. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 210-8.
3. Schagen SB, et al. *Cancer* 1999 ; 85 : 640.
4. Brezden CB, et al. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2695.
5. Ahles TA, et al. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 485.
6. O'Shaughnessy JA. *Clin Breast Cancer* 2002 ; 3 (Suppl. 3) : S116-S120.
7. Tchen N, et al. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4175.
8. Tannock IF, et al. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2233-9.
9. Saykin A, et al. 34th Annual Meeting of the International Neuropsychological Society, 2006.
10. Stern Y. *J Int Neuropsychol Soc* 2002 ; 8, 448-60.
11. Hermelink K, et al. *Cancer* 2007 ; 109 : 1905-13.
12. Miller AH, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 971-82.
13. Shen Q, et al. *Science* 2004 ; 304 : 1338-40.
14. Calabrese C, et al. *Cancer Cell* 2007 ; 11 : 69-82.
15. Sanai N, et al. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 811-22.
16. Reardon DA, et al. *Oncologist* 2006 ; 11 : 152-64.
17. Wada T, et al. *J Neurosci* 2006 ; 26 : 803-12.
18. Friedman HS, et al. *JCO* 2009 ; 27 : 4733-40.
19. Rubenstein JL, et al. *Neoplasia* 2000 ; 2 : 306-14.
20. Kleinschmidt-DeMasters BK et al. *J Neurooncol* 2010 ; 96 : 375-84.