

Actualités sur la plainte cognitive associée au cancer du sein : la mémoire prospective, une mémoire oubliée

Cognitive dysfunctions in breast cancer patients: prospective memory, a forgotten memory

Mylène Duivon, Joy Perrier, Béatrice Desgranges, Bénédicte Giffard

Normandie Univ, UniCaen, PSL université, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, service de neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, 2, rue des Rochambelles, 14032 Caen cedex, France
<benedicte.giffard@unicaen.fr>

Pour citer cet article : Duivon M, Perrier J, Desgranges B, Giffard B. Actualités sur la plainte cognitive associée au cancer du sein : la mémoire prospective, une mémoire oubliée. *Rev Neuropsychol* 2018 ; 10 (3) : 222-31 doi:10.1684/nrp.2018.0466

Résumé

De nombreuses études révèlent la présence de déficits cognitifs chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Parmi les déficits cognitifs rapportés par les patientes, les troubles de la mémoire épisodique sont fréquents. Les études réalisées sur ces troubles font le plus souvent référence au versant rétrospectif, alors que le versant prospectif fait également l'objet de plaintes de la part des patientes. Bien que la mémoire prospective (MP) soit essentielle au déroulement des activités du quotidien, comme penser à prendre ses médicaments au bon moment, seulement six études sont actuellement publiées dans le cancer du sein. Ces études révèlent une diminution des performances de MP mais sans que les causes et les mécanismes impliqués soient véritablement précisés. Il apparaît nécessaire de mener de nouvelles études afin d'approfondir les connaissances sur les causes et les processus déficitaires de la MP dans cette pathologie. Ces connaissances permettront, à terme, une meilleure prise en charge des patientes et une amélioration de leur autonomie. L'objectif de cette revue est de dresser un état de l'art sur les troubles cognitifs rencontrés par les patientes atteintes d'un cancer du sein, avec une attention particulière portée aux recherches menées sur les déficits de MP dans cette pathologie.

Mots clés : cancer du sein • fonctions cognitives • mémoire prospective • chimiothérapie • hormonothérapie

Abstract

Numerous recent studies have revealed the existence of cognitive dysfunctions in patients with non-central nervous system cancer. Breast cancer is the most frequent cancer in the population, and as such, is used as a model of non-central nervous system cancer research. Within these cognitive dysfunctions, deficits in episodic memory are frequently reported. Research on memory impairment has mainly focused on the retrospective side of memory, while there is little research on the prospective side. However, prospective memory, memory for intentions, is essential for self-sufficiency and the accomplishment of daily-activities such as thinking to take one's medication at the right time, or thinking to post a letter, for example. Only a few studies are currently published on this topic. They suggest the presence of prospective memory deficit in breast cancer patients; however, the processes involved in this deficit are not well defined. In conclusion, further studies are needed to increase knowledge of the causes and physiological impairments of prospective memory linked to cancer. This knowledge will significantly help to better care for patients with cognitive decline. The purpose of this review is to establish an inventory of knowledge about cognitive impairments in patients with breast cancer, with a specific focus on prospective memory.

Correspondance :
B. Giffard

Key words: breast cancer • cognitive functions • prospective memory • chemotherapy • hormonal therapy

Depuis plusieurs années, les études s'intéressant aux troubles cognitifs associés aux cancers non-cérébraux de l'adulte se multiplient. De par sa fréquence (près de 59 000 nouveaux cas de cancer du sein en 2017 en France métropolitaine, d'après un rapport de Santé Publique France [1]), le cancer du sein est couramment utilisé comme modèle dans l'étude du déclin cognitif associé aux cancers non-cérébraux [2]. Cette revue va donc présenter un bilan des études menées sur le déclin cognitif dans le cancer du sein. Parmi les causes connues, les traitements sont particulièrement mis en avant, surtout la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Cependant, des études montrent également une apparition des troubles cognitifs avant traitement, causés par différents facteurs associés ou non au cancer. D'autre part, les études de neuroimagerie se multiplient afin de rendre compte des changements structuraux et fonctionnels à l'origine de ce déclin cognitif.

Parmi les différents domaines cognitifs touchés, la mémoire prospective (MP) ou mémoire des intentions, essentielle au bon déroulement des activités quotidiennes, reste encore peu étudiée. Or il est primordial de prendre en compte la qualité de vie des patientes, afin d'améliorer leur quotidien, leur autonomie et de favoriser leur retour à une vie professionnelle ou sociale [3]. Le processus de la MP et les aires cognitives impliquées dans son fonctionnement vont être développés dans cette revue. Puis en dernier lieu, nous présenterons les études menées sur la MP dans le cancer du sein.

■ Le déclin cognitif dans le cancer du sein : une origine multifactorielle

■ Impact de la chimiothérapie

Description des troubles cognitifs induits par la chimiothérapie

Les recherches portant sur la neurotoxicité associée à la chimiothérapie et les déficits cognitifs qui en résultent sont nombreuses [4-6]. Elles ont donné naissance au terme *chemobrain* ou *chemofog*, faisant référence au « brouillard cognitif » dont certaines patientes se plaignent suite à la chimiothérapie. Les domaines cognitifs les plus touchés sont la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement [7]. Toutefois, une grande variabilité des résultats est observée entre les études neuropsychologiques qui révèlent que 13 à 70 % des patientes ont des déficits cognitifs [8]. Parmi les nombreux facteurs pouvant être à l'origine de cette variabilité, sont particulièrement identifiés : la sensibilité des tests neuropsychologiques utilisés et les modalités de traitement par chimiothérapie (molécules utilisées, nombre de cycles) [4].

Les limites liées à l'évaluation neuropsychologique

Afin d'évaluer de manière objective les déficits cognitifs liés au cancer, les chercheurs ont recours à de nombreux tests neuropsychologiques. Ces tests et les valeurs de seuils pathologiques utilisés, très hétérogènes entre les études, peuvent expliquer une telle variation de l'incidence observée [4]. Afin d'homogénéiser les méthodologies entre les différentes études, l'International cognition and cancer task force (ICCTF) a proposé l'utilisation d'une batterie de tests neuropsychologiques clairement définie (le Hopkins Verbal Learning Test-Revised [HVLT-R] pour évaluer la mémoire épisodique ; le Trail Making Test [TMT] pour évaluer la flexibilité et la vitesse de traitement ; et le Controlled Oral Word Association Test [COWAT] pour évaluer la fluence verbale). De plus, l'ICCTF a publié des recommandations méthodologiques pour l'évaluation des troubles cognitifs liés à la chimiothérapie pour un cancer non cérébral [8]. Notamment, les critères de seuil pathologique suivants ont été fixés : score obtenu à un test inférieur à $-2,0$ écart-types de la moyenne normative ou du groupe témoin, ou scores obtenus à au moins deux tests inférieurs à $-1,5$ écart-type de la moyenne normative ou du groupe témoin [8].

En vue d'estimer et de comprendre les plaintes quotidiennes des patientes, certaines études ont utilisé des évaluations subjectives, c'est-à-dire des questionnaires auxquels les patientes répondent quant à leur ressenti à propos de leur fonctionnement cognitif. Cependant, les résultats à ces questionnaires ne sont que rarement significativement corrélés aux résultats des tests neuropsychologiques, probablement en raison de la faible validité écologique de ces derniers, non représentatifs des tâches quotidiennes des patientes. Il est donc nécessaire pour les études futures d'utiliser des évaluations objectives plus écologiques, qui pourraient permettre de mieux déceler les déficits subtils mis en avant par les évaluations subjectives. La réalité virtuelle, qui permet la mise en scène de situations du quotidien, pourrait être particulièrement adaptée pour répondre à cet objectif [9, 10].

Les limites méthodologiques liées au traitement par chimiothérapie

Les différents types de traitement peuvent être une source de variabilité des résultats, y compris au sein d'une même étude. Les molécules de chimiothérapie sont connues pour avoir différents effets sur la cognition. Ainsi, des études ont montré que le 5 fluorouracil et les traitements à base d'anthracycline avaient un impact négatif plus important sur la cognition des patientes [11, 12]. Dans l'étude de Collins *et al.* [13], plus les patientes étaient exposées à la chimiothérapie plus leurs performances cognitives diminuaient, révélant également un effet dose-réponse entre la chimiothérapie et les troubles cognitifs. Les traitements par chimiothérapie sont souvent suivis d'un traitement par hormonothérapie dans le but de potentialiser leurs

effets et de diminuer les risques de récurrence. Cependant, l'hormonothérapie majore les effets délétères de la chimiothérapie sur les performances cognitives des patientes [3]. Peu d'études ont été menées jusqu'à présent sur l'impact isolé de l'hormonothérapie. De ce fait, les effets et le degré du déclin cognitif associé à l'hormonothérapie restent à élucider.

■ Impact de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie est proposée aux patientes atteintes d'une tumeur avec récepteurs hormonaux positifs, représentant environ 75 % des patientes [14]. Ses conséquences sur la cognition des patientes sont donc essentielles à prendre en compte. Les études menées jusqu'à présent révèlent un effet délétère de l'hormonothérapie sur les fonctions cognitives des patientes, notamment au niveau de la mémoire [15, 16]. Dans une étude longitudinale, Bender *et al.* [16] ont comparé les performances cognitives de deux groupes de patientes traitées par hormonothérapie, avec ou sans chimiothérapie, à celles de participantes sans antécédents de cancer. Avant traitement, les patientes présentaient des performances de fonctions exécutives diminuées par rapport aux sujets témoins. Six mois après traitement, les deux groupes de patientes présentaient une diminution de leurs capacités de mémoire de travail et de concentration, suivie d'une amélioration à 12 mois. Puis, un nouveau déclin a été observé à 18 mois pour le groupe de patientes traitées par hormonothérapie seule. Ces résultats mettent en avant l'effet négatif à long terme de l'hormonothérapie sur la cognition des patientes, indépendamment de la chimiothérapie. Une étude longitudinale de Le Rhun *et al.* [17] a évalué l'impact du tamoxifène (inhibiteur compétitif de l'œstradiol) et des inhibiteurs des aromatasés sur les fonctions cognitives des patientes avant traitement, puis six mois et 12 mois après le début de l'hormonothérapie. Les résultats ne montrent pas de changements significatifs des performances des patientes à six mois et 12 mois par rapport à la condition initiale. D'autre part, dans plusieurs études, le traitement par hormonothérapie faisait suite au traitement par chimiothérapie chez certaines patientes ; or ce facteur n'a pas été pris en compte lors de l'analyse des résultats, ce qui limite la compréhension des effets délétères de l'hormonothérapie seule. D'autres études sont donc à mener auprès de patientes traitées par hormonothérapie seule, afin de corroborer les résultats issus des études ayant évalué ses effets sur le long terme [16] et de préciser les fonctions cognitives atteintes.

■ Du « *chemobrain* » au « *cancerbrain* »

L'étude de Bender *et al.* [16] et de nombreuses autres soulignent l'apparition de déficits cognitifs avant traitement adjuvant, démontrant que d'autres facteurs que les traitements adjuvants sous-tendent le déclin cognitif des patientes. En effet, 20 à 30 % des patientes atteintes d'un cancer du sein ont des performances cognitives diminuées avant traitement [7]. Les études avant traitement sont majoritairement réalisées après chirurgie et l'anesthésie pourrait avoir un impact négatif sur la cognition des patientes. Parmi les autres facteurs, sont mis en avant : des variables individuelles (âge, comorbidité, etc.) et des facteurs plus directement liés au cancer qu'ils soient physiologiques (inflammation, dommage à l'ADN, etc.) ou psychologiques (stress, dépression, etc.).

Impact des facteurs individuels

Des facteurs intrinsèques aux patientes sont connus pour avoir une influence sur la cognition, comme l'âge, la ménopause, la réserve cognitive, la présence de comorbidités, l'exposition aux hormones durant la vie entière (contraception, grossesse, ménopause, etc.) et les facteurs génétiques [18, 19]. Ces facteurs sont une importante source de variabilité cognitive constatée au sein des études. L'influence de l'âge a été particulièrement étudiée, car l'âge est lui-même associé à une diminution des performances cognitives. Ainsi, dans l'étude de Lange *et al.* [20], les patientes les plus âgées traitées par chimiothérapie, présentaient un déclin cognitif plus élevé dans au moins un des domaines suivants : la mémoire épisodique (verbale et visuelle), la mémoire de travail, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives. En effet dans cette étude, 45 % des patientes âgées de 65 à 69 ans présentaient un déclin cognitif entre T1 (avant traitement) et T2 (après traitement), tandis que 67 % des patientes d'au moins 75 ans présentaient un déclin cognitif entre T1 et T2. De plus, l'âge est fréquemment associé à des comorbidités qui peuvent influencer le déclin cognitif des patientes [19]. Dans l'étude de Mandelblatt *et al.*, les patientes avec une comorbidité élevée, principalement en présence de diabète ou de maladies cardiovasculaires, étaient plus sujettes à développer des troubles cognitifs [19]. D'autres facteurs, non associés à l'âge, ont également un rôle quant à la variabilité inter-individuelle des performances cognitives des patientes, notamment la réserve cognitive [16]. La réserve cognitive d'un individu fait référence à ses capacités, innées ou acquises par l'éducation et le mode de vie, à optimiser ses performances [21]. D'un point de vue neurologique, la réserve cognitive permet de recruter le même réseau cérébral que les sujets jeunes (s'il est âgé) ou que les sujets sans pathologie (s'il s'agit d'un[e] patient[e]), mais de façon accrue ou bien en recrutant un réseau différent, sur un mode compensatoire. L'exposition aux hormones durant la vie d'une femme a également une influence sur ses performances cognitives. Par exemple, dans l'étude de Bender *et al.* [22], les facteurs associés à une diminution de l'exposition aux estrogènes (contraception orale, hormonothérapie, ménopause, etc.) étaient associés à une diminution de la cognition des patientes et des sujets témoins. Enfin, la génétique est aussi connue pour influencer le déclin cognitif des patientes. Plus particulièrement, le gène de l'apolipoprotéine E (APOE) dont la fonction est de transporter les lipides et de réguler l'inflammation, est un facteur de risque lorsqu'il comporte l'allèle 4 [23, 24].

Impact des facteurs associés au cancer

Le cancer en soi est associé à des facteurs qui favorisent le déclin cognitif des patientes. Ceux-ci peuvent résulter soit de la biologie du cancer, soit des facteurs psychologiques associés au vécu du cancer. Les effets négatifs associés à la biologie du cancer, aussi connus sous le nom de « *cancerbrain* », recensent : le processus d'inflammation, les dommages causés à l'ADN, les perturbations des mécanismes de réparation de l'ADN et le stress oxydatif [18, 19]. Le stade du cancer se différencie en fonction de l'étendue de la tumeur (locorégionale à métastatique). L'extension de la tumeur va donc entraîner le développement de dommages liés à la biologie du cancer en dehors du périmètre initial de la tumeur. Par conséquent, plus le stade du cancer est avancé, plus les effets négatifs dus à sa biologie vont se développer et plus les déficits cognitifs associés devraient être importants [19].

Outre la biologie du cancer, le vécu du cancer est associé à une fatigue plus importante et des troubles psychologiques (anxiété, dépression, etc.), qui ont tous deux un impact négatif sur la cognition des patientes. En effet, l'annonce du cancer, apprendre que sa vie est menacée, entraîne une dépression chez 20 à 27 % des patients, ainsi que des cas de trouble de stress post-traumatique chez 3 à 22 % des patients [25]. Les études ont révélé que la fatigue, l'anxiété et la dépression étaient fortement associées aux plaintes cognitives des patientes [2, 26], mais peu associées à leurs performances aux tests neuropsychologiques. Néanmoins, les études de neuroimagerie montrent que ces facteurs sont corrélés aux changements anatomiques et fonctionnels observés chez les patientes [12].

■ Apports des études en neuroimagerie anatomique et fonctionnelle

Les études de neuroimagerie révèlent des changements structuraux (IRM anatomique) et fonctionnels (de repos ou d'activation) qui pourraient expliquer le déclin cognitif des patientes suite à la chimiothérapie.

Dans l'étude du *chemofog*, les IRM anatomiques révèlent une diminution du volume de substance blanche et de substance grise des patientes traitées par chimiothérapie, en comparaison de patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de participantes sans antécédents de cancer [6, 7]. Ces études révèlent notamment une diminution du volume de matière grise dans les régions frontales (de manière diffuse) et dans les régions temporales, particulièrement au niveau de l'hippocampe [27, 28]. De façon moins récurrente, des diminutions du volume de matière grise au niveau du thalamus, du précuneus, du cervelet et du cortex pariétal ont également été rapportées [27, 28]. Ces aires sont spécifiquement impliquées dans les fonctions exécutives et les processus mnésiques. En ce sens, les études révèlent des corrélations entre ces changements structuraux et les performances cognitives des patientes, notamment dans le domaine de la mémoire [7, 27]. L'étude de Bergouignan *et al.* [29] a montré que des patientes traitées pour un cancer

du sein présentaient une diminution du volume hippocampique postérieur, accompagnée d'un déficit de mémoire autobiographique. Or une diminution de volume hippocampique est aussi observée chez des patients souffrant de dépression ou de troubles de stress post-traumatique [25]. Il est donc difficile de déterminer si la diminution du volume hippocampique postérieure observée dans l'étude de Bergouignan *et al.* [29] est la conséquence exclusive de la chimiothérapie ou reflète également l'impact des événements stressants dans le parcours de la maladie.

Les études en IRM fonctionnelle de repos de patientes traitées par chimiothérapie ont montré de façon répétée une altération de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau par défaut, notamment au niveau du précuneus et de l'hippocampe, mais également une diminution de la connectivité fronto-pariétale (voir [30], pour revue). Ce défaut de connectivité étant corrélé aux plaintes des patientes dans la plupart des études, il a été suggéré que la connectivité au sein du réseau par défaut pourrait être un biomarqueur prometteur des troubles cognitifs associés à la chimiothérapie [30].

Enfin, les études d'IRM fonctionnelle d'activation révèlent des changements de patterns d'activation suite à la chimiothérapie, au niveau des régions frontales et temporales pour la mémoire de travail, orbitofrontales et temporales (particulièrement l'hippocampe) pour la mémoire épisodique et enfin, préfrontales et pariétales pour les fonctions exécutives [31]. Jusqu'à un an après chimiothérapie, les études révèlent majoritairement une hypoactivation de ces régions [28], mais une hyperactivation peut également être observée [32]. Alors que l'hyperactivation pourrait mettre en avant un mécanisme de compensation visant à maintenir les performances cognitives, l'hypoactivation serait plutôt représentative d'une difficulté à engager les circuits nécessaires à la réalisation de la tâche, potentiellement liée à la diminution de volume de ces régions [31, 33].

En résumé, l'origine du déclin cognitif observé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein est multifactorielle. Les études s'accordent aujourd'hui sur les domaines cognitifs préférentiellement atteints chez les patientes, cependant, les connaissances quant aux processus déficitaires de la mémoire et des fonctions exécutives sont à approfondir afin d'améliorer la prise en charge des patientes. Parmi ces domaines à approfondir, on retrouve notamment la mémoire prospective (MP) ou mémoire des intentions.

■ La mémoire prospective (MP) : une mémoire indispensable au quotidien

L'une des plaintes cognitives fréquemment rapportée dans le cancer est celle d'une difficulté à se souvenir de « faire quelque chose » au moment opportun. Cette mémoire des actions à réaliser dans le futur est appelée

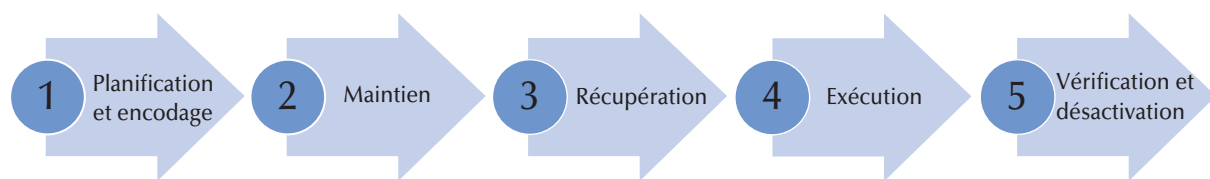


Figure 1. Les étapes du traitement de l'intention en MP.

la mémoire prospective [34]. Elle est essentielle au bon déroulement de notre quotidien, c'est grâce à elle que nous pensons par exemple à nous rendre à un rendez-vous ou à prendre nos médicaments.

Deux composantes de la MP peuvent être distinguées : une composante prospective, qui correspond à l'indice prospectif défini lors de la planification de l'intention et qui va déclencher le rappel qu'une action doit être réalisée ; et une composante rétrospective, qui correspond au souvenir de l'action à réaliser, mémorisée lors de la formation de l'intention. Par exemple, « quand je passerai devant la boulangerie » (composante prospective), « je devrai m'arrêter pour acheter du pain » (composante rétrospective).

La récupération de l'intention se différencie en deux types, selon la nature de l'indice prospectif. On distingue la récupération de type *event-based* (EB), déclenchée lors de l'apparition d'un événement ou d'un indice dans l'environnement (exemple : la boulangerie) et la récupération de type *time-based* (TB), auto-initiée par l'individu en référence à un horaire déterminé ou à une durée (exemple : réaliser une action à 20 h, ou dans 5 min).

■ La MP : un processus complexe

Le déroulement d'une action en MP comprend différentes phases (*figure 1*) [35-37] :

- planification et encodage de l'intention : cette première phase fait appel à la fonction de planification. Il est nécessaire dans un premier temps, de former un lien entre l'indice prospectif, le contexte dans lequel il doit être récupéré et l'action qui devra être réalisée. Une fois l'action planifiée, elle est mémorisée ;
- maintien de l'intention : entre l'encodage et la récupération, l'intention est stockée en mémoire pendant que nous effectuons d'autres activités (tâches concurrentes). Lorsque le contexte est favorable, c'est-à-dire lorsqu'on approche de l'heure, de l'endroit ou de l'objet prévu, un mécanisme de surveillance peut se mettre en place, en vue de repérer l'indice prospectif ;
- récupération de l'intention : l'apparition de l'indice va déclencher la récupération de l'action à réaliser

par la mémoire épisodique rétrospective. Les processus d'inhibition et de flexibilité sont requis afin de déplacer notre attention vers l'intention à réaliser ;

- exécution de l'intention : une fois l'action réalisée, les mêmes fonctions exécutives vont permettre le retour à la tâche qui était en cours lors de l'apparition de l'indice ;
- vérification et désactivation de l'intention : suite à l'action, une vérification s'applique. Si l'intention a bien été effectuée au moment opportun, elle est alors désactivée dans notre mémoire.

Le traitement d'une intention est un processus complexe qui permet de faire le lien entre différents éléments et de voyager entre le passé et le futur. La MP fait ainsi appel aux capacités de mémoire épisodique mais aussi aux fonctions exécutives, telles que la planification, l'inhibition, ou la flexibilité [35, 38]. La mémoire de travail permet de maintenir l'intention à un niveau de conscience accessible lors de l'approche de l'indice prospectif (par exemple, 5 min avant l'horaire prévu) et de conserver l'indice en mémoire lorsque l'action est différée. Le processus de *binding* (association) quant à lui, fait le lien entre l'indice prospectif et l'action à réaliser.

La MP est essentielle à l'observance thérapeutique, pour la planification et la mémorisation de la prise de médicaments, le rappel et surtout la désactivation de l'intention en mémoire, pour ne pas prendre deux fois de suite le même médicament. La mémoire de travail qui maintient l'intention accessible à notre conscience lorsque l'action est réalisée après un délai (par exemple pendant le temps nécessaire à préparer un verre d'eau pour avaler son médicament) et les fonctions exécutives (planification, surveillance, etc.) sont des facteurs prédictifs d'une faible adhésion aux traitements [39].

■ La MP : une récupération d'intention automatique et contrôlée

Une des particularités de la MP est que la récupération d'intention se produit sans requête explicite extérieure. La MP repose sur deux processus de récupération différents : la récupération spontanée automatique et la surveillance attentionnelle de l'environnement. La récupération

spontanée s'appuie sur le système de mémoire associative automatique, lié aux structures médiotemporales telles que l'hippocampe. Lorsque l'indice apparaît, son traitement va automatiquement interagir avec la trace mnésique de l'action qui y est associée et la ramener au niveau de la conscience [38], ce qui donne cette impression que l'intention surgit dans notre esprit, d'où l'expression « *popping into mind* » [40]. La surveillance attentionnelle de l'environnement, quant à elle, est dépendante du cortex préfrontal [41]. Lorsque l'on dirige notre attention vers la surveillance de l'environnement, on consacre moins de ressources attentionnelles à la tâche en cours. Cette baisse d'attention a un coût qui se répercute sur les performances à la tâche en cours [41]. Le modèle dynamique des processus multiples suggère que ces deux types de processus, automatiques et contrôlés, interagissent afin d'optimiser la récupération de l'intention et de limiter son coût [41, 42].

■ Les régions cérébrales impliquées dans la MP

Des études de neuroimagerie ont été menées afin d'identifier les régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement de la MP chez le sujet sain. Ces études révèlent notamment l'activation des aires préfrontales lors de la recherche et de la détection de la cible et temporo-pariétales, dont l'hippocampe, lors de la récupération de l'action associée [43, 44]. Ces mêmes régions sont altérées par la chimiothérapie et corrélées aux déclinis cognitifs observés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein [7, 27]. De par cette concordance entre les analyses d'imagerie et l'importance de la MP pour les activités du quotidien et l'observance thérapeutique des patientes, son étude dans le cadre du cancer est donc essentielle.

■ La mémoire prospective : une mémoire à ne pas oublier dans le cancer non-cérébral

À notre connaissance, seules six études issues de deux équipes de recherche ont été publiées à ce jour sur la MP dans le cancer du sein [45-50] (*tableau 1*).

■ Les méthodes d'évaluation de la MP

Ces études ont utilisé deux méthodes d'évaluation de la MP (cf. *infra*). La première, le *Memory for Intention Screening Test* (MIST), a été employée par Paquet *et al.* [45-47]. Le MIST, qui allie tests de laboratoire et évaluation en milieu naturel, est composé d'intentions de type EB et TB (exemple : « dans 15 min, dites-moi qu'il est temps de faire une pause » ou « quand je vous donnerai la demande de formulaire d'enregistrement, écrivez le nom de votre médecin dessus ») à récupérer lors d'une tâche concurrente (mots mêlés). Les délais de rétention sont de 2 min et 15 min. Puis, les participants doivent appeler l'expérimentateur 24 h après l'expérimentation. La seconde méthode d'évaluation,

utilisée par l'équipe de Cheng *et al.* [48-50], est composée de deux tâches qui évaluent séparément les intentions de type EB et TB. Pour la première, le participant doit taper sur le bureau chaque fois que deux mots cibles font partie de la catégorie des animaux. Ces mots cibles sont présentés dans une tâche concurrente où il faut nommer les deux mots, sur les 12 présentés, qui ne font pas partie de la même catégorie sémantique que les 10 autres. Concernant l'intention TB, le participant doit taper sur le bureau toutes les cinq minutes, pendant une tâche qui consiste à citer le plus petit et le plus grand des 12 nombres présentés. Une horloge est placée derrière les participants pour les obliger à se retourner pour vérifier l'heure.

■ Impact des traitements adjuvants sur la MP

La chimiothérapie

Dans la première étude de Paquet *et al.* [45], les résultats obtenus au MIST ont révélé une diminution significative des performances des patientes traitées par chimiothérapie. Cependant, la distinction entre TB et EB n'a pas été réalisée [45]. L'analyse des résultats des patientes au MIST a montré qu'elles étaient moins précises dans leurs réponses et qu'elles avaient fait significativement plus d'omissions que les participantes sans antécédents de cancer. Durant le MIST, les participantes devaient également réaliser un test de reconnaissance des intentions de la tâche de MP. Les scores obtenus à cette tâche de reconnaissance étant similaires entre les deux groupes, les auteurs ont alors suggéré que la diminution de performance des patientes en MP n'était pas due à un problème d'encodage, mais à un déficit au niveau du processus de récupération auto-initiée [46]. Lors de la tâche à réaliser 24 h après le MIST, les patientes ont été moins nombreuses que les sujets témoins à appeler l'expérimentateur. Ce résultat à 24 h pourrait traduire un problème de récupération auto-initiée. Cependant, les expérimentateurs n'ont pas pu vérifier certains facteurs tels que la charge de la tâche en cours, ou l'utilisation d'aides extérieures, et donc émettre des conclusions à propos des causes de ces oublis. Par ailleurs, les participantes étaient toutes traitées par chimiothérapie, mais également par hormonothérapie pour certaines [45-47], ce qui a pu influencer les performances cognitives évaluées. De plus, ces études ont comparé les performances de MP des patientes à celles de témoins sains, ce qui ne permet pas de conclure quant à l'effet spécifique de la chimiothérapie sur les déficits observés.

Cheng *et al.* [48] ont montré que les patientes traitées par chimiothérapie avaient significativement de moins bonnes performances à la tâche de MP de type EB que les participantes sans antécédents de cancer. Cette différence n'était pas observée à la tâche de type TB. Cheng *et al.* [49] ont ensuite évalué l'impact de la chimiothérapie sur les performances de MP en menant une comparaison avant et après chimiothérapie. Avant chimiothérapie, les performances à la tâche de MP étaient similaires entre les patientes et les participantes sans antécédents de

Tableau 1. Études sur la MP dans le cancer du sein.

Auteurs, année	Type de cancer (stade)	Temps depuis le diagnostic	Traitement	Groupes de sujets (n)	Âge (SD)	Évaluation de la MP (neuro-imagerie)	Résultat principal
Paquet <i>et al.</i> , 2013	Sein (I et II)	1 an après 1 ^{er} cycle de CT	CT CT + RT CT + HT CT + RT + HT	Patientes (80) vs sujets sains (80)	54,1 (9,7)	MIST	Scores MIST : patientes < sujets sains Fatigue et dépression : patientes > sujets sains Fatigue et scores MIST : corrélés
Bedard <i>et al.</i> , 2016	Sein (I et II)	1 an après 1 ^{er} cycle de CT	CT CT + RT CT + HT CT + RT + HT	Patientes (80) vs sujets sains (80)	54,1 (9,7)	MIST	Score d'omission : patientes > sujets sains Scores MIST : patientes avec HT ≈ sans HT
Paquet <i>et al.</i> , 2018	Sein (I et II)	1 an après 1 ^{er} cycle de CT	CT CT + RT CT + HT CT + RT + HT	Patientes (80) vs sujets sains (80)	54,1 (9,7)	MIST	Scores MIST et plaintes MP (patientes) : non corrélés Fatigue/dépression et plaintes MP (patientes) : corrélés
Cheng <i>et al.</i> , 2013	Sein	4 semaines après 6 cycles de CT	CT	Patientes (40) vs sujets sains (40)	43,13 (10,61)	TB et EB	Scores tâche EB : patientes < sujets sains
Cheng <i>et al.</i> , 2017	Sein	Avant et après CT	CT	Patientes (34) vs sujets sains (31)	52 (8,48)	TB et EB (IRMf au repos)	Scores tâche EB et TB : patientes après CT < avant CT et sujets sains
Li <i>et al.</i> , 2017	Sein ER-/-PR-	Après 6 cycles de CT	CT	ER-/-PR- (60) vs ER+/PR+ (60)	49,45 (10,93) 49,91 (10,53)	TB et EB	Scores tâche EB : patientes ER-/-PR- < patientes ER+/PR+

MP : mémoire prospective ; CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; HT : hormonothérapie ; MIST : memory for intention screening test ; TB : time based ; ER : estrogen receptor ; PR : progesterone receptor.

cancer. Après chimiothérapie, les performances des patientes étaient significativement diminuées par rapport aux performances évaluées avant chimiothérapie, et par rapport aux témoins. Dans cette étude, la diminution était observée dans les deux types de récupération, EB et TB. Cette étude longitudinale a ainsi révélé l'impact négatif de la chimiothérapie sur la MP grâce à sa comparaison avant *versus* après chimiothérapie, alors que les études réalisées précédemment qui comparaient les performances des patientes à celles de participantes témoins n'ont pas permis de conclure quant à l'impact inhérent à la chimiothérapie sur les déficits observés.

L'hormonothérapie

Dans l'étude de Bedard *et al.* [46], les auteurs ont réalisé a posteriori une comparaison des performances au MIST des patientes traitées par chimiothérapie, puis avec ou sans hormonothérapie. Les performances ne différaient pas entre les deux groupes de patientes. Toutefois, aucune distinction n'a été faite entre les conditions EB et TB. De plus, connaissant l'impact de la chimiothérapie sur la cognition des patientes, il aurait été intéressant de prendre en compte ses effets lors de l'analyse des résultats. Cette étude ne permet pas d'émettre une conclusion quant à l'effet spécifique de l'hormonothérapie sur les performances de MP dans le cancer du sein.

Impacts des facteurs génétiques sur la MP

Les facteurs génétiques liés aux hormones semblent également avoir une influence sur la MP de patientes atteintes d'un cancer du sein. Li *et al.* [50] ont évalué la MP de patientes traitées pour un cancer du sein, en fonction de l'expression, positive ou négative, des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone. La MP était évaluée à l'aide des tâches EB et TB utilisées par Cheng *et al.* Les patientes ayant une expression de ces récepteurs avaient de meilleures performances à la tâche EB que les patientes n'exprimant pas ces récepteurs. Concernant la tâche TB, aucune différence n'était observée entre les performances des deux groupes de patientes. L'expression des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone semble donc avoir un impact positif sur la récupération des intentions EB des patientes.

Impact des facteurs psychologiques associés au vécu du cancer sur la MP

Parmi les autres facteurs associés à un déclin cognitif des patientes, sont cités les facteurs psychopathologiques tels que l'anxiété, la dépression et la fatigue. Dans leurs études, Cheng *et al.* [48-50] ont exclu les patientes souffrant d'anxiété et de dépression et n'ont pas évalué la fatigue des patientes. Au contraire, Paquet *et al.* [45-47] ont évalué les symptômes dépressifs et la fatigue des patientes et les résultats ont révélé que les patientes étaient significativement plus fatiguées et dépressives que les participantes sans antécédents de cancer, mais que seule la fatigue était associée

aux scores du MIST. Les auteurs ont donc suggéré que la fatigue était un médiateur de la différence de performances entre patientes et sujets témoins.

L'ensemble de ces études révèle donc que différents facteurs seraient à l'origine des diminutions de performances en MP des patientes. Cependant, les bases cérébrales de ce déclin de la MP ne sont pas encore connues à ce jour.

Étude de neuroimagerie : impact de la chimiothérapie sur la MP

À notre connaissance, une seule étude de neuroimagerie, réalisée par Cheng *et al.* [49] s'est intéressée au fonctionnement de la MP dans le cancer du sein. Pour cela, les auteurs ont évalué la connectivité fonctionnelle au repos entre l'hippocampe et les autres régions cérébrales chez des patientes traitées par chimiothérapie. Cette étude a mis en évidence une augmentation de la connectivité fonctionnelle de l'hippocampe avec les régions frontales et pariétales chez ces patientes. En outre, l'augmentation de cette connectivité fonctionnelle était négativement corrélée aux performances de MP. Les auteurs ont alors suggéré que ces changements de connectivité fonctionnelle correspondaient à un processus mal adapté mis en place pour compenser les déficits de la MP des patientes traitées pour un cancer du sein et que ces changements pourraient servir de biomarqueur dans la détection des troubles cognitifs induits par la chimiothérapie.

Synthèse, limites et perspectives

Les études menées jusqu'à présent dans le cancer non-cérébral de l'adulte mettent en évidence un effet délétère de cette pathologie et de ses traitements sur la cognition, en particulier sur la MP, encore peu étudiée. Les études de Cheng *et al.* [48-50] et de Paquet *et al.* [45] ont montré un déficit de MP chez les patientes traitées pour un cancer du sein. Paquet *et al.* [45] ont également révélé que les facteurs âge et fatigue étaient corrélés aux déficits de MP observés chez ces patientes.

Cependant, les études menées sur le fonctionnement de la MP dans le cancer du sein se confrontent à certaines limites. Cheng *et al.* [48-50] ont utilisé une tâche de MP qui différenciait les types d'intentions (TB et EB), mais les composantes (prospective et rétrospective) n'étaient pas distinguées et la tâche était peu écologique. Paquet *et al.* [45] ont utilisé une tâche d'évaluation de la MP plus écologique, mais n'ont pas différencié les types d'intentions et les composantes. Jusqu'à présent, les processus cognitifs qui interagissent avec la MP (mémoire épisodique, mémoire de travail, fonctions exécutives) n'ont pas été évalués et mis en lien avec les scores de MP, limitant la compréhension du déficit de MP observé chez les patientes. Enfin, les associations de traitements (chimiothérapie suivie de l'hormonothérapie) et le choix du groupe témoin (sujets sans antécédents de cancer plutôt que patientes non

traitées par chimiothérapie et hormonothérapie) ne permettent pas de révéler de façon distincte l'impact spécifique de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie sur la MP des patientes.

Pour les études à venir, il serait pertinent de distinguer les types d'intentions (EB et TB) et composantes (prospectives et rétrospectives), et d'utiliser une batterie de tests neuropsychologiques dans le but d'évaluer les processus cognitifs influençant les déficits de MP des patientes. Dans le but d'améliorer l'évaluation de la MP, il serait avantageux d'employer des méthodes d'évaluation plus écologiques avec des délais de rétention plus longs et donc plus représentatifs du quotidien. Une telle méthodologie a été utilisée par Lecouvey *et al.* [10] afin d'évaluer à l'aide de la réalité virtuelle le déclin de la MP lié à l'âge et d'identifier l'impact d'autres fonctions cognitives sur la MP. La réalité virtuelle pourrait donc être utilisée comme technique d'évaluation des performances de MP chez des patientes traitées pour un cancer du sein. Enfin, pour évaluer l'impact de ces traitements, il conviendrait de comparer les patientes traitées

avec des patientes non traitées. Toutefois, il serait préférable de favoriser les études longitudinales afin de comparer les performances des patientes avant, pendant, et après traitement, et si possible sur le long terme. Outre les caractéristiques individuelles, il semble également essentiel de prendre en compte les facteurs psychopathologiques tels que l'anxiété, la dépression et les plaintes subjectives des patientes afin d'estimer leur influence sur les performances objectives évaluées. Des études restent donc à mener sur les déficits de la MP dans le cancer non-cérébral de l'adulte, afin de prendre en charge les patientes qui se plaignent de ces déficits qui impactent leur quotidien. En effet, ces connaissances pourraient permettre de développer des thérapies cognitives en lien avec la MP ou des applications smartphone ciblées pour pallier ces troubles.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article. ■

Références

- Jéhanin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France, 2017.
- Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, *et al.* Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 123-38.
- Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, *et al.* Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26: 102-13.
- Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, *et al.* A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Front Oncol* 2015; 5: 1-19.
- Vitali M, Ripamonti CI, Roila F, *et al.* Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 118: 7-14.
- Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* 2012; 21: 1141-8.
- Joly F, Giffard B, Rigal O, *et al.* Impact of cancer and its treatments on cognitive function: advances in research from the Paris international cognition and cancer task force symposium and update since 2012. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 830-41.
- Wefel JS, Vardy J, Ahles T, *et al.* International cognition and cancer task force recommendations to harmonize studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 703-8.
- Lecouvey G, Gonneaud J, Eustache F, *et al.* Les apports de la réalité virtuelle en neuropsychologie : l'exemple de la mémoire prospective. *Rev Neuropsychol* 2012; 4: 267-76.
- Lecouvey G, Gonneaud J, Piolino P, *et al.* Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffective Neurosci Psychol* 2017; 7.
- Dubois M, Lapinte N, Villier V, *et al.* Chemotherapy-induced long-term alteration of executive functions and hippocampal cell proliferation: role of glucose as adjuvant. *Neuropharmacology* 2014; 79: 234-48.
- Menning S, De Ruiter MB, Veltman DJ, *et al.* Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment – The role of fatigue. *NeuroImage Clin* 2015; 7: 547-54.
- Collins B, Mackenzie J, Tasca GA, *et al.* Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psychooncology* 2013; 22: 1517-27.
- Zwart W, Terra H, Linn SC, *et al.* Cognitive effects of endocrine therapy for breast cancer: keep calm and carry on? *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 597-606.
- Boele FW, Schilder CMT, de Roode M-L, *et al.* Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause* 2015; 22: 17-25.
- Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, *et al.* Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer* 2015; 121: 2627-36.
- Le Rhun E, Delbeuck X, Lefevre-Plesse C, *et al.* A phase III randomized multicenter trial evaluating cognition in post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152: 569-80.
- Lange M, Rigal O, Clarisse B, *et al.* Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: a new challenge for oncologists. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 810-7.
- Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, *et al.* Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: is there an interaction between cancer and comorbidity? *J Clin Oncol* 2014; 32: 1909-18.
- Lange M, Heutte N, Rigal O, *et al.* Decline in cognitive function in older adults with early-stage breast cancer after adjuvant treatment. *Oncologist* 2016; 21: 1337-48.
- Opdebeeck C, Martyr A, Clare L. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Aging, Neuropsychol Cogn* 2016; 23: 40-60.
- Bender CM, Sereika SM, Ryan CM, *et al.* Does lifetime exposure to hormones predict pretreatment cognitive function in women before adjuvant therapy for breast cancer? *Menopause J North Am Menopause Soc* 2013; 20: 905-13.
- Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, *et al.* The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology* 2003; 12: 612-9.
- Castel H, Denouel A, Lange M, *et al.* Biomarkers associated with cognitive impairment in treated cancer patients: potential predisposition and risk factors. *Front Pharmacol* 2017; 8: 1-19.
- Giffard B, Viard A, Dayan J, *et al.* Autobiographical memory, self, and stress-related psychiatric disorders: which implications in cancer patients? *Neuropsychol Rev* 2013; 23: 157-68.

26. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol* 2017;35:506-14.
27. McDonald BC, Saykin AJ. Alterations in brain structure related to breast cancer and its treatment: chemotherapy and other considerations. *Brain Imaging Behav* 2013;7:374-87.
28. Andryszak P, Wiłkość M, Izdebski P, et al. A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Contemp Oncol* 2017;21:6-15.
29. Bergouignan L, Lefranc JP, Chupin M, et al. Breast cancer affects both the hippocampus volume and the episodic autobiographical memory retrieval. *PLoS One* 2011;6:1-9.
30. Kesler SR. Default mode network as a potential biomarker of chemotherapy-related brain injury. *Neurobiol Aging* 2014;35:S11-9.
31. de Ruiter MB, Schagen SB. Functional MRI studies in non-CNS cancers. *Brain Imaging Behav* 2013;7:388-408.
32. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, et al. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Oncol* 2012;30:2500-8.
33. Reuter-Lorenz PA, Cimprich B. Cognitive function and breast cancer: promise and potential insights from functional brain imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:33-43.
34. Einstein GO, McDaniel MA. Normal aging and prospective memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1990;16:717-26.
35. Kliegel M, Eschen A, Thöne-Otto AIT. Planning and realization of complex intentions in traumatic brain injury and normal aging. *Brain Cogn* 2004;56:43-54.
36. Lecouvey G, Gonneaud J, Eustache F, et al. Les processus cognitifs de la mémoire prospective. *Rev Neuropsychol* 2015;7:199-206.
37. Gonneaud J, Eustache F, Desgranges B. La mémoire prospective dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer : intérêts et limites des études actuelles. *Rev Neuropsychol* 2009;1:238-46.
38. McDaniel MA, Glisky EL, Rubin SR, et al. Prospective memory: a neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999;13:103-10.
39. Insel K, Morrow D, Brewer B, et al. Executive function, working memory and medication adherence among older adults. *J Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci* 2006;61:102-7.
40. McDaniel MA, Umanath S, Einstein GO, et al. Dual pathways to prospective remembering. *Front Hum Neurosci* 2015;9:1-12.
41. Scullin MK, McDaniel MA, Shelton JT. The dynamic multiprocess framework: evidence from prospective memory with contextual variability. *Cogn Psychol* 2013;67:55-71.
42. Lecouvey G, Gonneaud J, Eustache F, et al. Les grandes théories de la mémoire prospective : vers une vision dynamique des processus cognitifs engagés lors du rappel programmé d'intentions. *Rev Neuropsychol* 2015;7:207-16.
43. Kalpouzos G, Eriksson J, Sjölie D, et al. Neurocognitive systems related to real-world prospective memory. *PLoS One* 2010;5:e13304.
44. Gonneaud J, Rauchs G, Groussard M, et al. How do we process event-based and time-based intentions in the brain? An fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 2013;35:3066-82.
45. Paquet L, Collins B, Song X, et al. A pilot study of prospective memory functioning in early breast cancer survivors. *Breast* 2013;22:455-61.
46. Bedard M, Verma S, Collins B, et al. Prospective memory impairment in chemotherapy-exposed early breast cancer survivors: preliminary evidence from a clinical test. *J Psychosoc Oncol* 2016;34:291-304.
47. Paquet L, Verma S, Collins B, et al. Testing a novel account of the dissociation between self-reported memory problems and memory performance in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Psychooncology* 2018;27:171-7.
48. Cheng H, Yang Z, Dong B, et al. Chemotherapy-induced prospective memory impairment in patients with breast cancer. *Psychooncology* 2013;96:1-4.
49. Cheng H, Li W, Gong L, et al. Altered resting-state hippocampal functional networks associated with chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer survivors. *Sci Rep* 2017;7:45135.
50. Li W, Gan C, Lv Y, et al. Chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer patients with different hormone receptor expression. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6514.