

Cognition et Recherche Clinique en Oncogériatrie

Physiopathologie et Diagnostic des troubles
cognitifs

Le point de vue du Neuro-Imageur

4 mars 2020

Pierre Payoux

Ne déclare aucun conflit d'intérêt

INTRODUCTION

SYMPTÔMES

**Altérations subjectives
et objectives des
fonctions cognitives**

RETENTISSEMENT

**Altération de la qualité
de vie**

LITTERATURE

**Plus de 200 études
Hétérogénéité ++**

NEOPLASIES EXPLORÉES

Cancer du sein +++
Colon, testicule
Hémopathies

PRÉVALENCE DYSFONCTIONS COGNITIVES

17-75%

EVOLUTION TEMPORELLE

**Acmé vers le 6ème mois
Persistance plusieurs
années**

INTRODUCTION : FACTEURS DE RISQUE

Radiothérapie concomittante

Durée

Dose

Type de Chimiothérapie :
Antimétabolites
Agents alkylants



Hormonothérapie

Administration intra-thécale
ou intra-artérielle

Age, comorbidités, faible
réserve cognitive

INTRODUCTION: HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

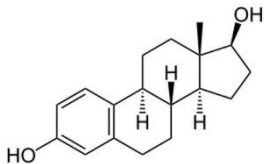
Lié à la chimiothérapie



Passage BHE

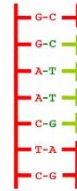


Toxicité ADN



Variation
Hormones

Lié à l'hôte



Défaut de
réparation ADN

Lié au cancer



Fragilisation BHE

INTRODUCTION : MODALITÉS D'EXPLORATION



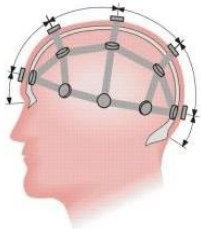
Tests Neuro-psychologiques : Atteinte de la Mémoire de travail, Vitesse procédurale, Fonctions Exécutives, Attention



VARIABLES , INCONSTANTES



Augmentation du taux d'IL6, TNF- α , IL-1 β

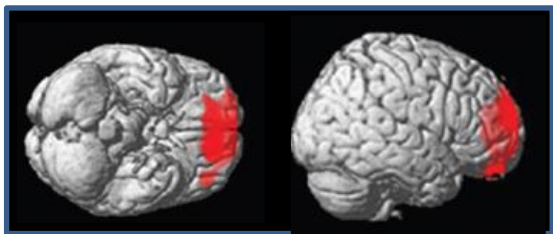


Diminution des ondes haute fréquence β et augmentation des ondes basse fréquence θ et δ

INTRODUCTION : NEUROIMAGERIE

TEP

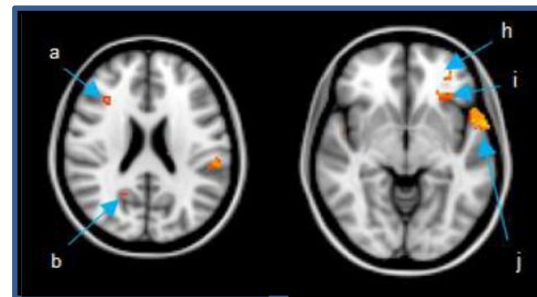
- Hypométabolismes préfrontaux
 - Gyrus frontal inférieur (*Silverman 2007*)
 - Orbito-frontal et cingulaire (*Chiaravalloti 2015*)
 - Préfrontal, limbique, cervelet (*Baudino 2012*)
- Modifications métaboliques au sein de plusieurs réseaux cérébraux (*D'Agata 2013*)



Chiaravalloti et coll. 2015

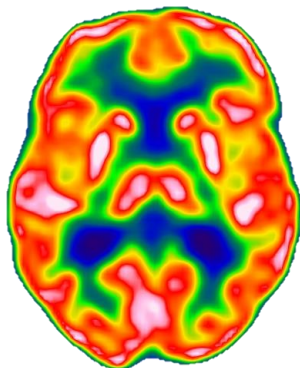
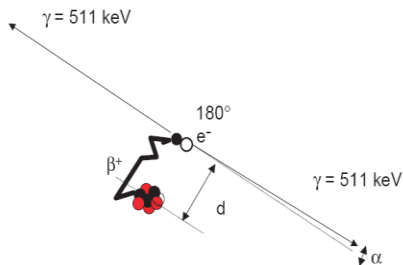
IRM

- ↗ densité hypersignaux de la SB
- Modification rapport NAA/Cr (*Brown 1995*)
- ↘ volume de SG préfrontale et temporale jusqu'à 1 an après la fin de la chimiothérapie (*Mc Donald 2010, Lepage 2014*)



Lepage et coll. 2014

TEP-TDM CÉRÉBRALE AU 18FDG



Examen TEP-TDM cérébral normal,

- FIXATION CÉRÉBRALE DU FDG = REFLET DE L'ACTIVITÉ MÉTABOLIQUE CÉRÉBRALE (COUPLAGE NEURO-VASCULAIRE)
- DÉTECTION DE FOYERS ÉPILEPTOGÈNES, BILAN DE SYNDROMES NEURO-DÉGÉNÉRATIFS

REPRODUCTIBLE, OBJECTIF, SENSIBLE

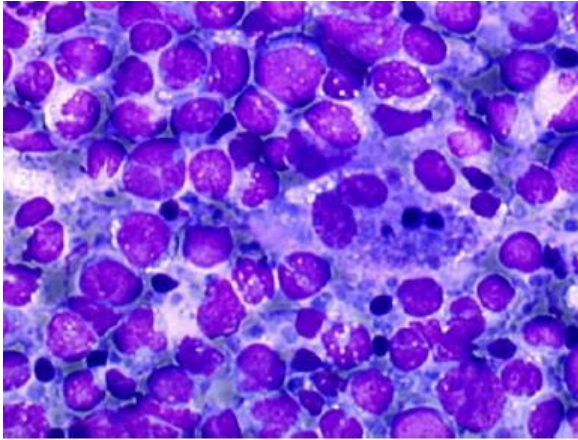


Une expérience toulousaine :

Evaluation en TEP-TDM au 2-désoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG) des modifications du métabolisme cérébral induites par la chimiothérapie R-CHOP chez des malades porteurs de lymphome B diffus à grandes cellules.

Dans le cadre du travail de thèse de doctorat
d' Anne-Laure AZIZ
(P. Payoux, G. Laurent)

LYMPHOMES B DIFFUS À GRANDES CELLULES (LBDGC)



- 50% des lymphomes agressifs de haut grade et 30-40% des lymphomes de l'adulte
- Age médian : 69 ans H, 71 ans F.
- Prédominance masculine
- Incidence en augmentation, 5071 nouveaux cas en 2018
- Survie en augmentation (+8% sur dernière décennie)

TRAVAIL DE RECHERCHE : LYMPHO7EP

Problématique :

- Neurotoxicité centrale du R-CHOP très probable....
- ... mais peu d'études avec un schéma prospectif et un groupe homogène

Objectifs :

- Evaluer les modifications métaboliques cérébrales dans un groupe homogène de patients ayant été traités par R-CHOP pour LBDGC.
- Topographie, sévérité, étendue des atteintes
- Corrélation aux tests neuro-psychologiques

METHODES

- Etude Pilote prospective, monocentrique (AOL, hématomip)
- Patients porteurs de LBDGC de scores IPI 0-2
- 6 à 8 R-CHOP tous les 21 jours

Non-inclusion :

- Age > 75 ans
- Antécédent néoplasie, chimiothérapie
- Antécédents psychiatriques ou neurologiques

Réalisation de TNP et TEP

- Avant la Chimiothérapie (T1)
- A 1 mois de la fin (T2)
- A 12 mois de la fin (T3)

TESTS NEURO-PSYCHOLOGIQUES

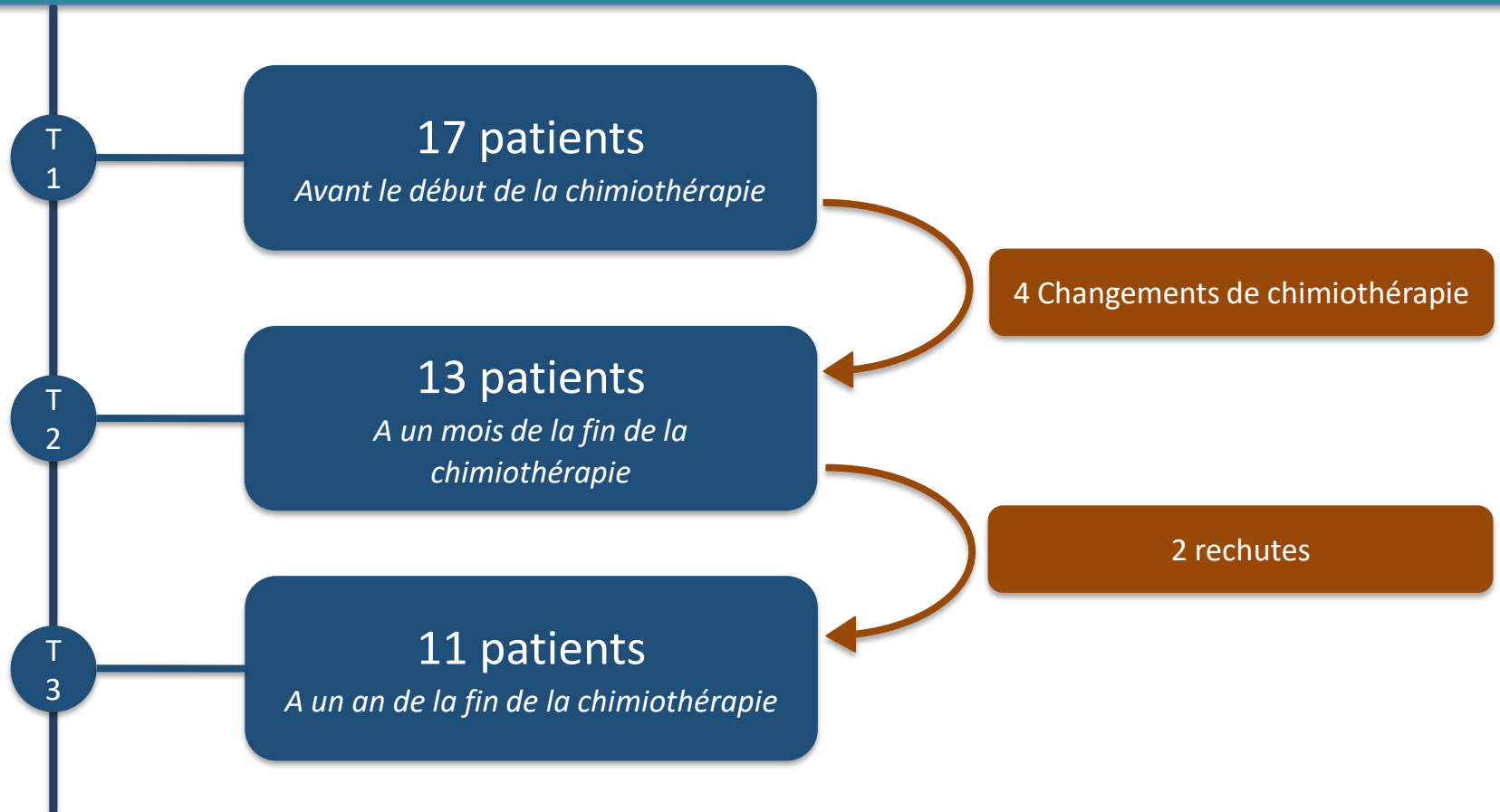
- **SOUS-TESTS DE WAIS-III** (Wechsler Adult Intelligence Scale version III):
 - Sous-Test du Code (/93 et selon l'échelle de WAIS /19)
 - Sous-Test de Rappel de Chiffres (/28 et selon l'échelle de WAIS /19)
- **EPREUVE D'APPRENTISSAGE FONCTIONNEL**
 - Critère A (indice positif) /1
 - Critère B (indice négatif) /1
 - Critère C (global) /1
- **ECHELLE HAD ANXIÉTÉ ET DÉPRESSION** (/21)



Analyse :

- Variation des scores aux trois temps
- Effectif de patients présentant une variation $> 5\%$
- Corrélation au métabolisme cérébral

SCHÉMA DE L'ÉTUDE



RÉSULTATS : POPULATION

Patients	n (%)
Sexe	
F	7 (41.2)
H	10 (58.8)
Score IPI	
0	3 (18.8)
1	9 (56.3)
2	4 (25.0)
OMS initial	
0	12 (70.5)
1	3 (17.6)
Cycles de R-CHOP	
6	3 (17.6)
8	10 (58.8)
0 ou 1	4 (23.5)
PL de Méthothrexate	
4	13 (76.4)
0	4 (23.5)

Age moyen à l'inclusion = 62,7 ans (43-76).

➔ ♂ > ♀

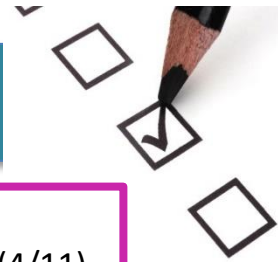
➔ 75,1 % de scores IPI 0 ou 1

➔ 70,5 % de grade OMS 0

➔ 76,4 % : 6 ou 8 R-CHOP

➔ 76,4% : 4 PL de MTX

RÉSULTATS : TNP



1) Sous-tests de WAIS

Altération > 5% entre T2-T1 ou T3-T1: **54 % pour le Code (6/11)** et **36 % pour les Rappels de chiffres (4/11)**

Variations non significatives ($p > 0,05$)

2) Apprentissage Fonctionnel

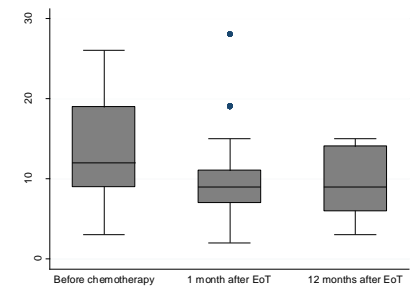
Altération > 5% entre T2-T1 ou T3-T1 : **45 % (5/11)**

Variation non significative ($p > 0,05$)

3) Scores HAD

7/17 (41%) : **score d'anxiété pathologique à T1**

Diminution significative du score HAD global entre T1 et T2 ($p = 0,02$) et T3 ($p = 0,01$)



T1

T2

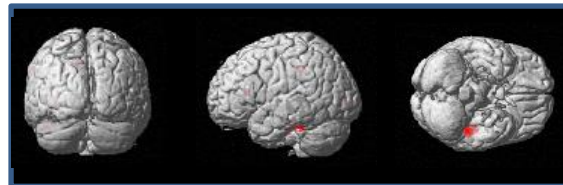
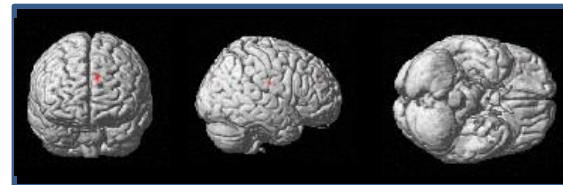
T3

RÉSULTATS : SPM

1) COMPARAISONS PATIENTS-CONTRÔLES

COMPARAISON aux contrôles	Z-Score	REGION CORTICALE / GYRUS	AIRE DE BRODMANN
TEP1	5.83	Frontal supérieur	9
TEP2	6.56	Parahippocampal	36
	6.11	Frontal inférieur	47
	6.3	Précentral	6
	6.29	Frontal moyen	9
	6.09	Fusiforme	20
	6.25	Noyau lenticulaire	
	5.79	Tonsilles cérébelleuses	
	4.88		
	6.16	Insulaire	13
TEP3	4.25	Culmen	
	4.18	Temporal inférieur	20
	3.72	Frontal inférieur	46
	3.56	Cingulaire postérieur	32
	3.32	Parietal inférieur	40

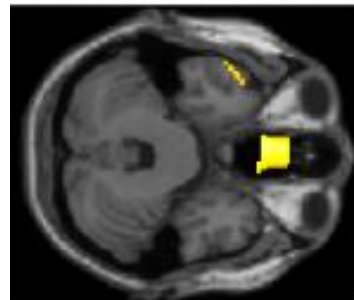
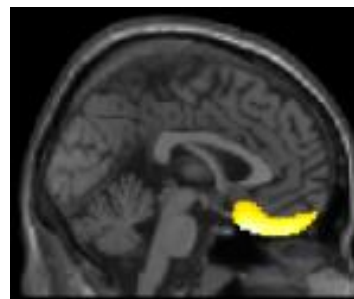
SPM : COMPARAISONS PATIENTS-CONTRÔLES



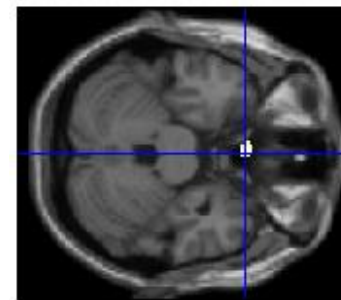
RÉSULTATS : SPM

2) ANALYSES LONGITUDINALES APPARIÉES

COMPARAISON	ECHELLE DU VOXEL		
	Z-Score	REGION CORTICALE/ GYRUS	AIRE DE BRODMANN
TEP1-TEP2	3.61	Gyrus prefrontal orbito-frontal	11
	3.11	Gyrus frontal inférieur	47
TEP2-TEP3	Absence de différence entre les deux groupes		
TEP1-TEP3	3.47	Gyrus prefrontal orbito-frontal	11
	3.42	Gyrus frontal inférieur	47
	3.39	Gyrus cingulaire antérieur	32



comparaison T2-T1



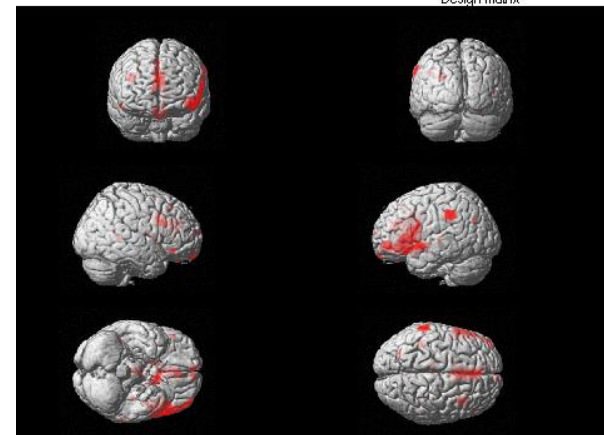
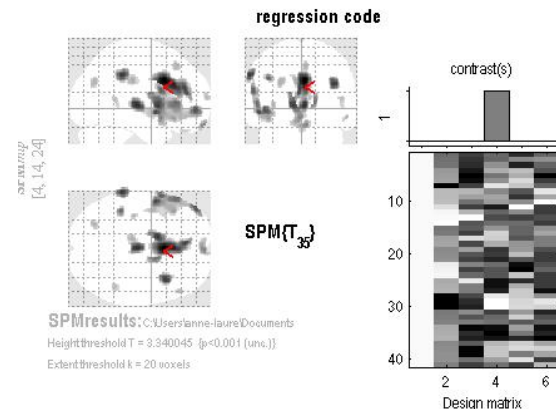
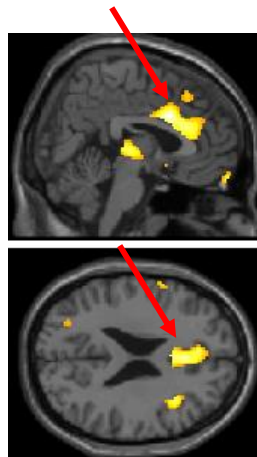
comparaison T3-T1

RÉSULTATS : SPM

3) ANALYSES DE CORRÉLATION PAR RÉGRESSION MULTIPLE

Z-Score	REGION CORTICALE/ GYRUS	AIRE DE BRODMANN
5.4	Cingulum antérieur ventral	24
5.02	Cingulum antérieur dorsal	32
4.81	Noyau lenticulaire	
4.93	Thalamus	
4.59	Frontal moyen	10
4.81	Frontal moyen	9
4.48	Frontal inférieur	45
3.65	Frontal supérieur	8
4.68	Temporal supérieur	38
4.83	Pariétal inférieur	40
3.64	Précuneus	19

TEST DU CODE

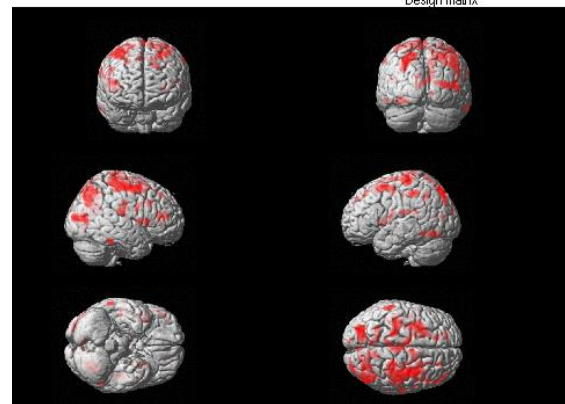
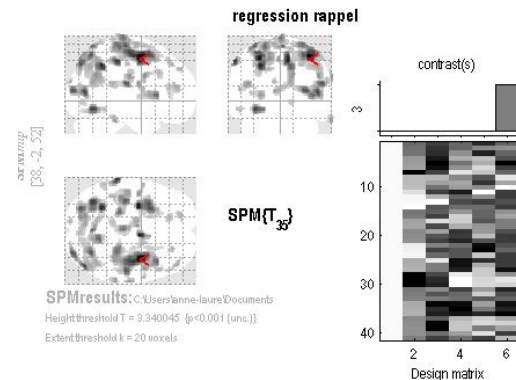
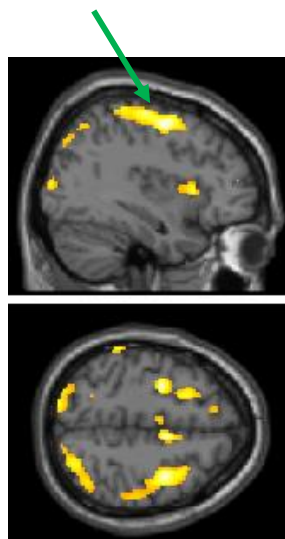


RÉSULTATS : SPM

3) ANALYSES DE CORRÉLATION PAR RÉGRESSION MULTIPLE

TEST DE RAPPEL DE CHIFFRES

Z-Score	REGION CORTICALE / GYRUS	AIRE DE BRODMANN
5.2	Frontal médial	6
4.69	Précentral	4
4.98	Précentral	6
4.22	Postcentral	2
4.52	Temporal moyen	39
4.43	Occipital moyen	18
4.44	Précuneus	19
4.39	Pariétal supérieur	7

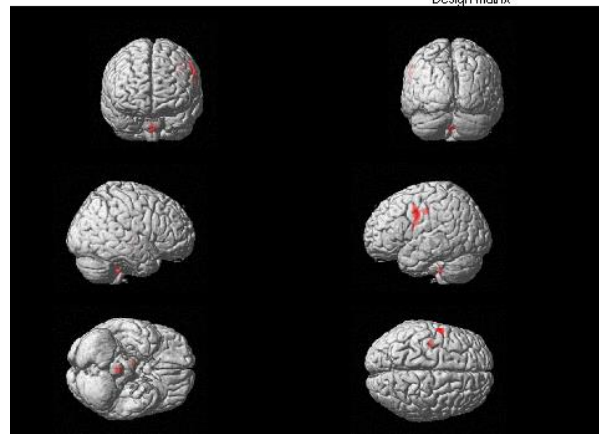
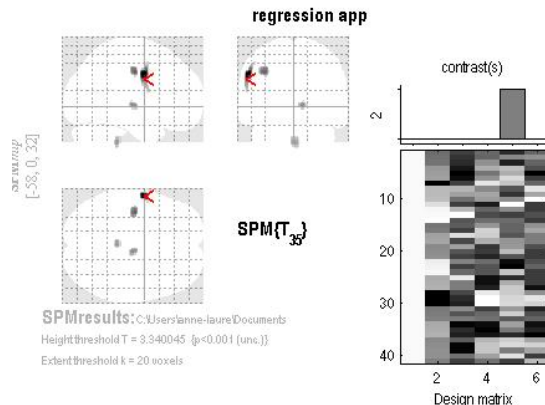
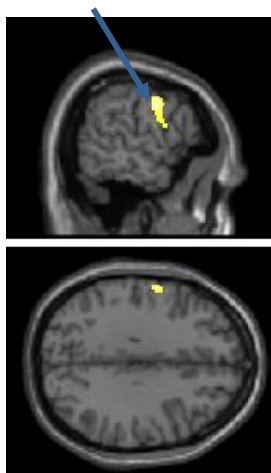


RÉSULTATS : SPM

3) ANALYSES DE CORRÉLATION PAR RÉGRESSION MULTIPLE

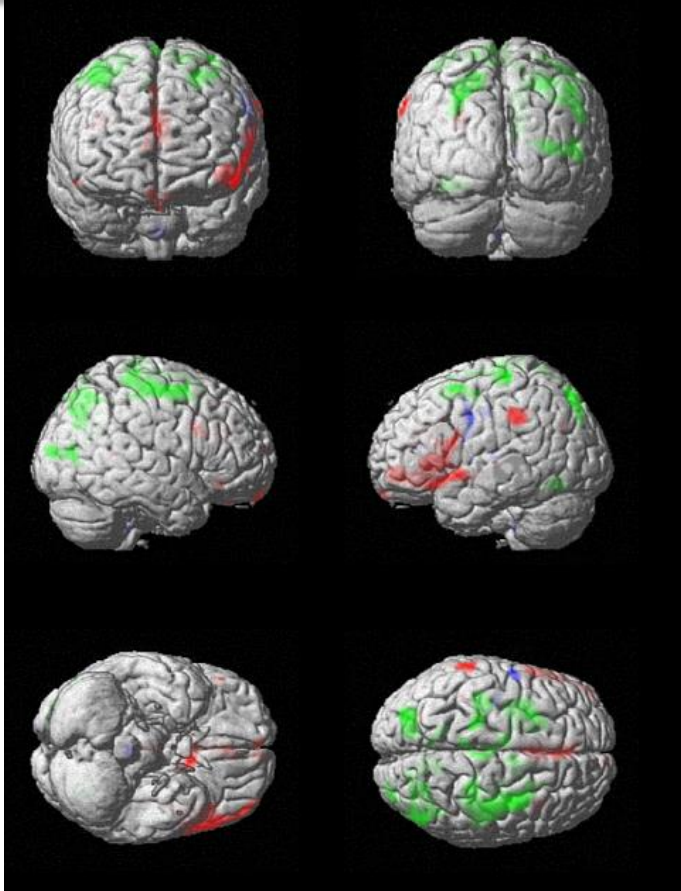
TEST D'APPRENTISSAGE FONCTIONNEL

Z-Score	REGION CORTICALE / GYRUS	AIRE DE BRODMANN
4.27	Précentral	6
3.54	Thalamus	
3.40	Temporal supérieur	22
3.39	Cingulum antérieur dorsal	32



RÉSULTATS : SPM

3) ANALYSES DE CORRÉLATION PAR RÉGRESSION MULTIPLE



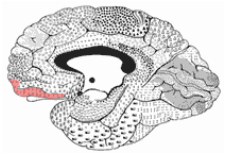
ROUGE = CORRÉLATION ENTRE TEP ET TEST DU CODE.

VERT = CORRÉLATION ENTRE TEP ET TEST DE RAPPEL DE CHIFFRES.

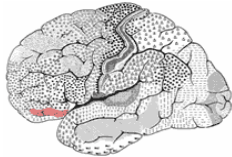
BLEU = CORRÉLATION ENTRE TEP ET SCORES D'APPRENTISSAGE FONCTIONNEL.

DISCUSSION : CORTEX FRONTAL ET LIMBIQUE

1) une chimiosensibilité particulière?



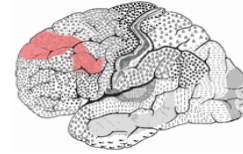
ORBITO-FRONTAL
(11)



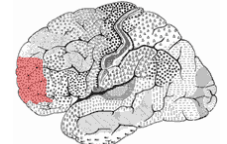
PREFRONTAL INFERIEUR
(47)



CINGULUM ANTERIEUR DORSAL
(32)



PREFRONTAL DORSOLATERAL
(9)



PREFRONTAL ANTERIEUR
(10)

Chiaravalloti 2015 (TEP)
Silverman 2007 (TEP)

Inagaki 2004 (IRM)

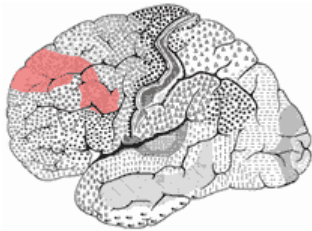
Contrôle humeur, comportement social, gestion des choix

Planification, raisonnement déductif, conceptualisation,
consolidation d'informations nécessaires à la mémoire de
travail

DISCUSSION : CORTEX FRONTAL ET LIMBIQUE

2) Une atteinte pré-chimiothérapique liée a la néoplasie ?

- A T1 atteinte isolée et peu étendue du cortex préfrontal dorsolatéral (9)
 - Troubles cognitifs décrits avant le début de la chimiothérapie (*Wefel 2011*)
 - Rôle de cytokines pro-inflammatoires?



PREFRONTAL DORSOLATERAL (9)
VUE LATÉRALE



PREFRONTAL DORSOLATERAL (9)
VUE MEDIALE

DISCUSSION : CORTEX FRONTAL ET LIMBIQUE

3) CORRELATION AUX TNP DU METABOLISME PREFRONTAL ET LIMBIQUE / RESEAUX FONCTIONNELLS CEREBRAUX

CODE

PREFRONTAL : 8, 10

LIMBIQUE : 22, 32

RAPPEL DE CHIFFRES

PREFRONTAL : 4, 6

APPRENTISSAGE

PREFRONTAL : 6

LIMBIQUE : 22, 32

- Attention
- Mémoire de travail
- Vitesse procédurale
- Apprentissage

Saliency network

D'Agata 2013

Central executive
network

Boucle cérébello-
thalamo-
corticale?

Réseaux sous-
corticaux-
frontaux?

Conclusion

- Des altérations métaboliques cérébrales post-R-CHOP pour LBDGC existent
 - TNP : anomalies mineures
 - Hypométabolismes préfrontaux et limbiques dominants
 - Persistance d'hypométabolismes à 1 an
-

- Implications :
 - Complémentarité TEP-TNP
 - Meilleure sensibilité de l'imagerie ?
 - Suivi chez les patients présentant des dysfonctions cognitives
 - Evaluation de stratégies neuroprotectrices ou de réhabilitation cognitive.

Remerciements



Dr Loïc Mourey

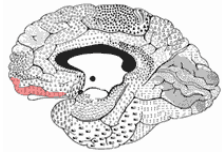


Pr Guy Laurent
Dr Anne Laure Aziz
Dr Anne Julian

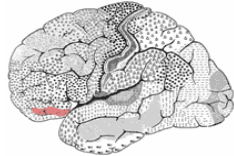


DISCUSSION : CORTEX FRONTAL ET LIMBIQUE

1) une chimiosensibilité particulière?



ORBITO-FRONTAL (11)

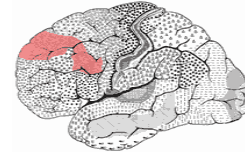


PREFRONTAL INFERIEUR (47)



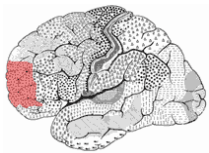
CINGULUM ANTERIEUR DORSAL (32)

2) une atteinte liée à la néoplasie?

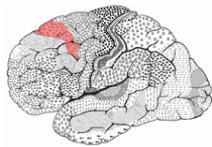


PREFRONTAL DORSOLATERAL (9)

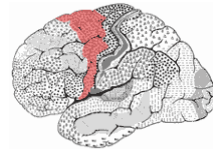
3) une corrélation aux tests neuro-psychologiques



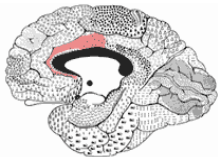
PREFRONTAL ANTERIEUR (10)



PREMOTEUR ASSOCIATIF (8)



AIRE MOTRICE SUPPLEMENTAIRE (6)



CINGULUM ANTERIEUR VENTRAL (24)



CINGULUM ANTERIEUR DORSAL

4) une implication au sein de nombreux réseaux

