

ONCO
NEURO
TOX

DÉMENCE POST- RADIQUE

Jean – Luc RENARD

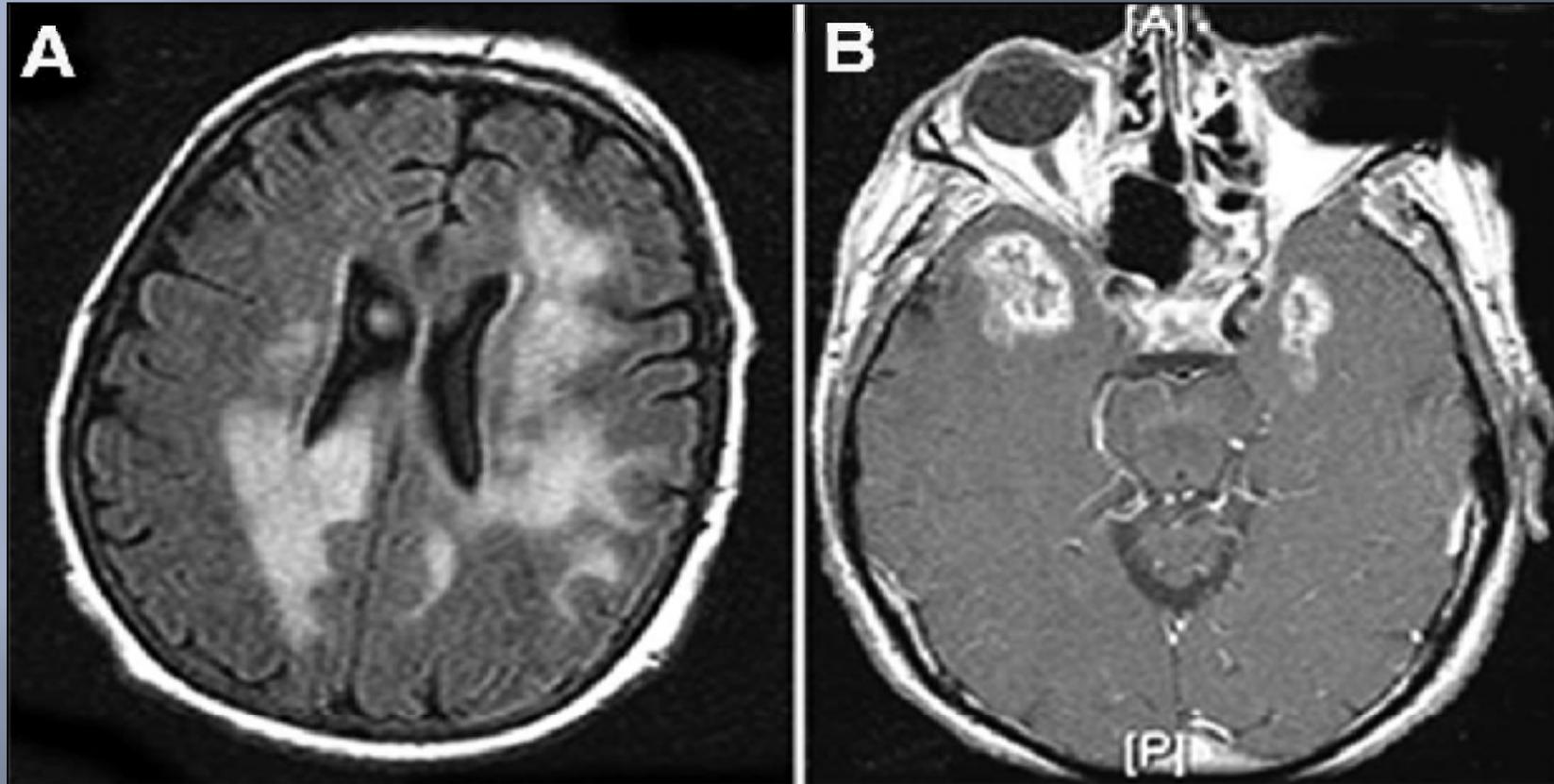
Service de Neurologie, HIA du Val-de-Grâce

Groupe OncoNeuroTox – Pitié-Salpêtrière – Val-de-Grâce

Complications neurologiques centrales de la radiothérapie (RTh)

- ▣ Cause majeure de morbidité chez les survivants :
 - Progrès obtenus par des procédures prudentes d'irradiation
 - contrebalancés par un usage répandu de l'association RTh – chimiothérapie (CTh) successive ou simultanée (Protocole STUPP).

- ▣ Lymphome cérébral primitif non hodgkinien (LCPNH) :
 - Médiane de survie est passée de 1 an à 3 ½ ans sur 20 ans,
 - Au prix d'une neurotoxicité différée chez 33 % des patients survivants (*Soussain C et al. Lancet 2009 ; 374 : 1639-51*).



- Surtout un **déficit cognitif progressif différencié** par leuco-encéphalopathie et atrophie cérébrale radio-induites (A) ;
- Une moindre fréquence des **radionécroses** (B).

Données de la littérature

- ▣ **Beaucoup de biais ou insuffisances méthodologiques :**
 - Absence d'étude cognitive à l'inclusion (baseline) ou différée à long terme (non prévue ou décès) ;
 - Insuffisance des batteries neuropsychologiques utilisées et étude souvent réduite à celle de la mémoire verbale ;
 - Limites des auto-questionnaires de qualité de vie ;
 - Présence et évolutivité d'une masse tumorale cérébrale.

Données de la littérature

- Effets comparés à court terme d'une IC préventive et IC thérapeutique de métastases cérébrales :

Welzel G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ; 72 : 1311-8.

- Après 3 fractions, des troubles de mémoire verbale pour le groupe ICT (rappel différé)
- A la fin de la RTh, scores de base pour ICP ou améliorés pour ICT
- A 6-8 semaines de la fin de la RTh, des troubles de mémoire verbale dans les 2 groupes

- Effets comparés à long terme du recours ou non à une ICP dans le traitement du CP non PC opérable au stade III A :

Pöttgen C et al. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 4987-4992.

- Déficit léger dans les 2 groupes sans différence significative
- Evaluation insuffisante des fonctions exécutives

Effets d'une ICP sur la qualité de vie

Slotman BJ et al. J Clin Oncol 2009 ; 27: 78-84.

- ▣ Scores de patients CPPC extensif pour EORTC-QLQ-C30 et BN20 : *émotions, performances cognitives et fatigue.*
- ▣ **A l'inclusion :**
 - 283 patients : 152 ICP / 131 non ICP
 - Score normaux et comparables dans les 2 groupes
- ▣ **A 3 mois :**
 - 128 patients : 69 ICP / 59 non ICP
 - Impact cognitif dans groupe ICP
- ▣ **Limites des questionnaire des QOL :**
 - Un patient déprimé majore ses plaintes ;
 - Un patient détérioré les minimise.

Effets des traitements combinés RTh–CTh

Sierra del Rio et al. Oncologist 2009 ;14 : 526–39.

- ▣ LCPNH traités par méthotrexate et RTh in toto cérébrale.

- ▣ Troubles cognitifs différés :
 - plus fréquents : 30% des patients à 75% après 60 ans,
 - plus sévères.

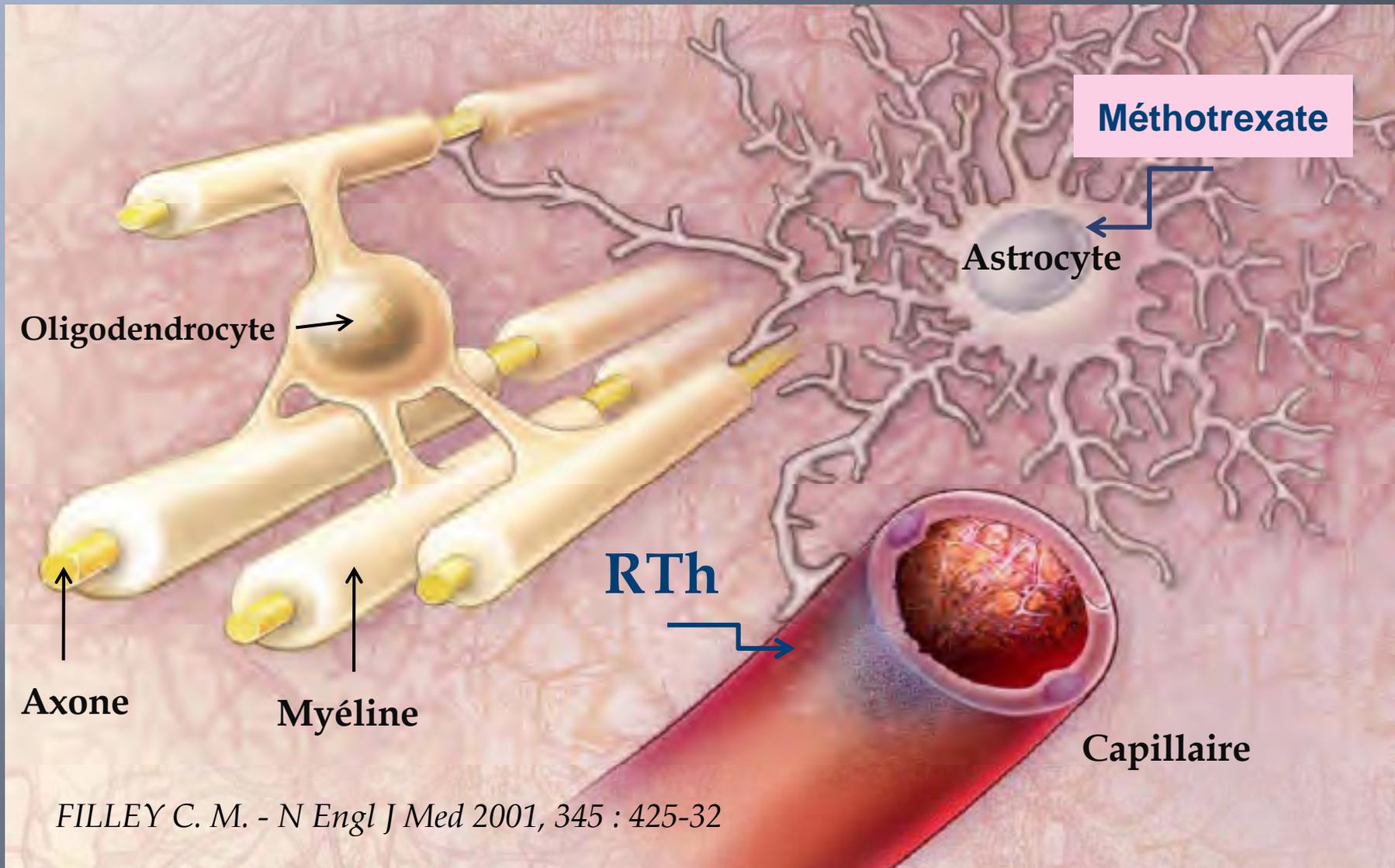
Epidémiologie

- ▣ **Les facteurs de risque de LE et de déficit cognitif différé :**
 - **Protocole d'irradiation :**
 - ▣ Doses totales élevées et fraction journalière > 2 Gy ;
 - ▣ Volume d'irradiation cérébrale : 50 % des survivants dans le cas d'une RTh cérébrale in toto.
 - **Facteurs aggravants :**
 - ▣ Age > 50 ans et grand âge +++ ;
 - ▣ Facteurs de risque vasculaire : HTA, diabète ;
 - ▣ RTh - CTh combinée (méthotrexate +++);
 - ▣ Présence d'une masse tumorale cérébrale.

Physiopathologie de la leuco-encéphalopathie

- ▣ Les cibles de la RTh
- ▣ Les différents temps
- ▣ Les voies de la recherche fondamentale

Les cibles potentielles de la RTh au sein de la SB



FILLEY C. M. - *N Engl J Med* 2001, 345 : 425-32

Les différents temps

Anomalies radio-induites < 24 H	Anomalies RI précoces 1 à 30 jours
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Altérations des cellules endothéliales des capillaires au niveau des jonctions serrées ✓ Rupture aiguë et transitoire de la BHE ✓ Apoptose précoce : <ul style="list-style-type: none"> - <i>progéniteurs des oligodendrocytes</i> - <i>cell. souches neuronales dans hippocampe</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prolifération des cell. endothéliales et restauration de la BHE ✓ Déficit de la différenciation en neurones et apoptose des progéniteurs des oligo.
	↓
Anomalies RI différées > 4 mois	Anomalies RI semi précoces 1 à 3 mois
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Rupture tardive de la BHE <i>corrélée en temps et lieu avec une Surexpression du VEGF astrocytaire</i> ✓ Hypoxie et nécrose ✓ Perte en oligo. matures et démyélinisation ✓ Anomalies inflammatoires du micro-environnement altérant la neurogénèse : <i>C S périventriculaires et neurones du gyrus denté</i> ✓ Mort neuronale modeste <i>mais dysfonctionnement axonal et synaptique</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 2^{ème} vague de rupture de la BHE <i>corrélée au pic de TNF α microglial et astrocytaire</i> ✓ Œdème vasogénique : <i>hypoxie et libération d'agents oxydants</i> ✓ Déficit de la différenciation en neurones

Différentes voies de recherche

▣ **Les voies du modèle animal** « hippocampe de rongeurs irradiés » :

Les équipes de Fike JR (San Francisco), Robbins ME (Winston-Salem), Wong CS (Toronto).

- **Etude de la neurogénèse et des mécanismes de réparation** (Monge : 2003, 2009).
- **Etude du micro-environnement hippocampique :**
 - ▣ Inflammation chronique (Rosi 2009, Conner 2010) ;
 - ▣ Stress oxydatif auto-entretenu (Fischman 2009, Zhao 2009).
- **Modifications microvasculaires hippocampiques** (Wu 2010).

▣ **Une voie de recherche centrée sur la leuco-encéphalopathie clinique :**

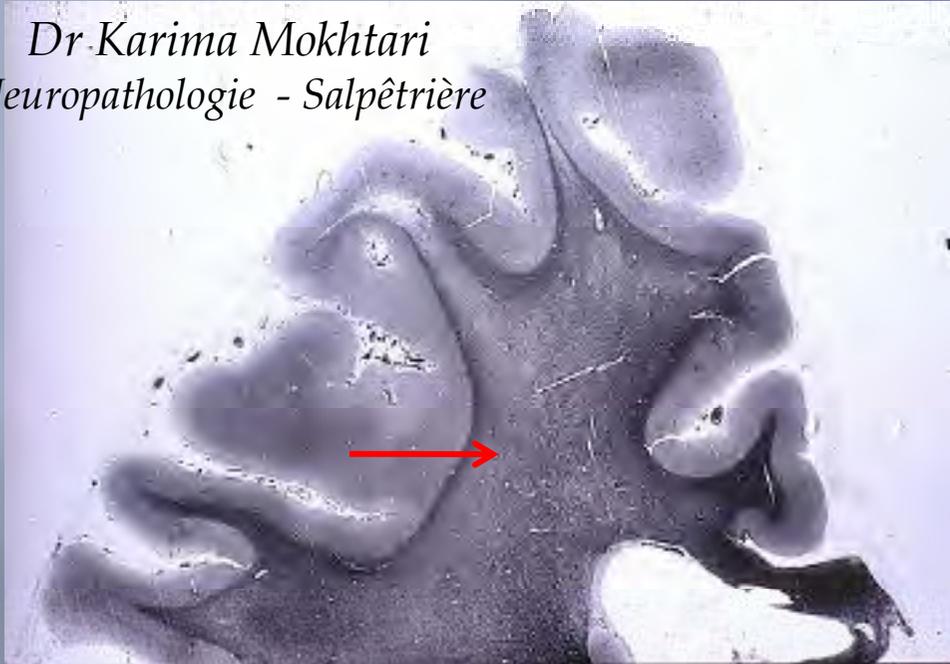
L'équipe de Delattre JY dont Ricard D (Unité INSERM UMRS 975 - Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moëlle - Paris)

- **Caractérisation des altérations microvasculaires de la substance blanche cérébrale** (corps calleux, commissure blanche antérieure)

Neuropathologie

Leuco-encéphalopathie diffuse

Dr Karima Mokhtari
Neuropathologie - Salpêtrière



Lésions de la SB :

- Démyélinisation diffuse dose dépendante avec perte axonale légère,
- Spongiose et gliose.

Lésions vasculaires :

- Epaissement pariétal et thrombose des petits vaisseaux de la SB,
- Aires nécrotiques de la SB.

Aspects cliniques

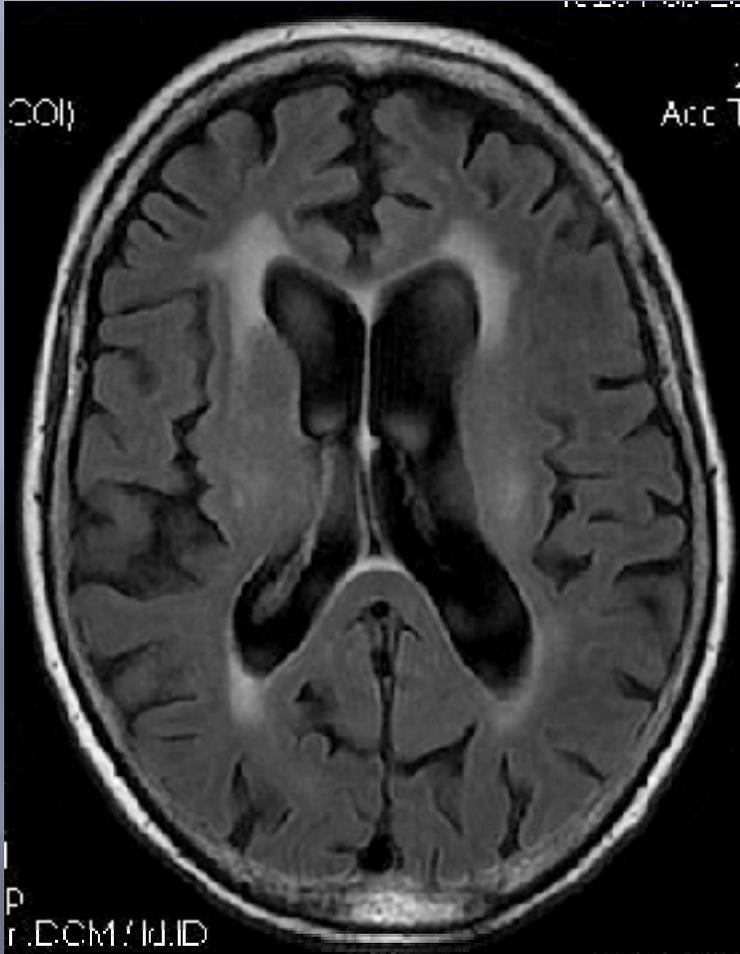
- ▣ **Troubles cognitifs modérés :**
 - **Transitoires** *au cours des 6 premiers après la RTh :*
 - Plus fréquents chez l'enfant ;
 - 30% des jeunes adultes irradiés pour un gliome supratentorial ,
Vigliani MC et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; 35 : 527-33 ;
 - Parfois associés au syndrome de somnolence ;
 - Ne présagent pas de la survenue d'une démence.
 - **Irréversibles sans démence, tardifs** *au-delà des 6 premiers mois après RTh ;*
 - Essentiellement **des troubles de la mémoire récente et de l'attention.**

- ▣ **Démence radique**

La démence radique

- ▣ **Fréquence estimée à 12% des cas** : revue d'études sur 748 patients irradiés
Crossen JR et al., J Clin Oncol 1994 ; 12 : 627-42.
- ▣ **Un stéréotype sous-cortico-frontal** non spécifique
- ▣ **Début tardif insidieux** sur 1 à 2 ans au-delà du 6^{ème} mois après la RTh :
 - Ralentissement idéo-moteur,
 - Trouble de l'attention et de la mémoire antérograde.
- ▣ **Au stade d'état** :
 - Atteinte diffuse de la mémoire,
 - Aboulie et un syndrome dysexécutif,
 - Fonctions instrumentales préservées,
 - Troubles somatiques associés :
 - Apraxie de la marche et rétropulsion,
 - Syndrome extrapyramidal et freezing,
 - Incontinence urinaire.
- ▣ **Evolution progressive vers un état grabataire** avec survie \leq 48 mois

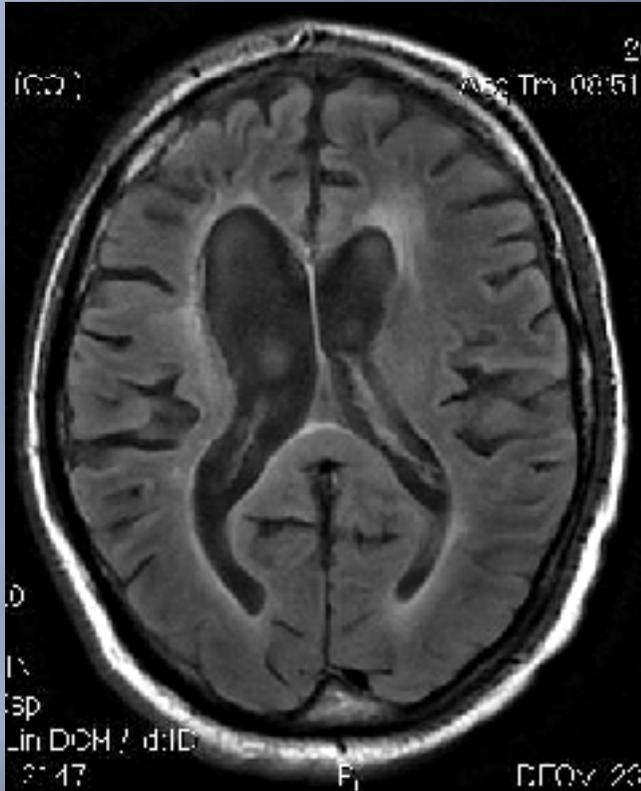
Imagerie de la démence radique



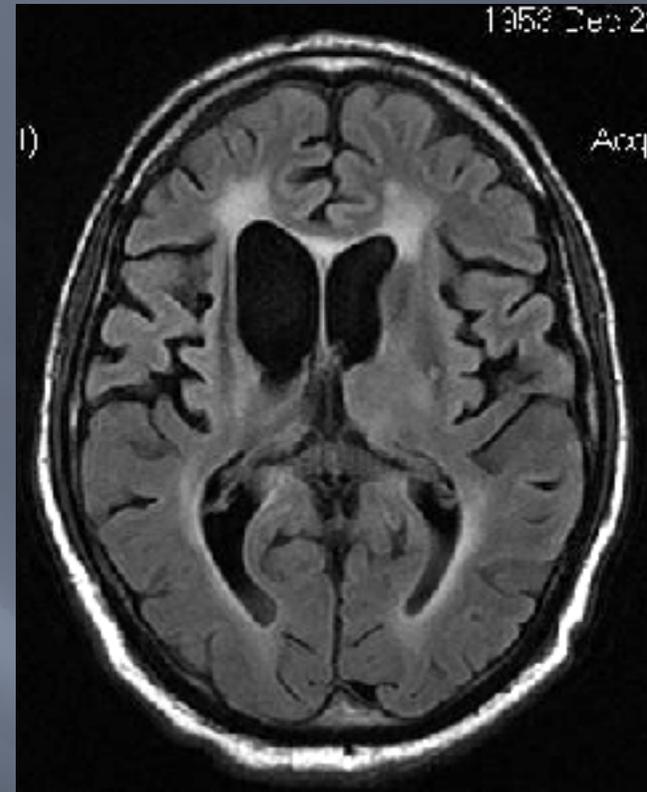
- Femme de 80 ans ;
- ✓ - Métastase de mélanome dans le Cx prémoteur G : *mai 2007* ;
- ✓ - RTh encéphalique in toto de 30 Gy en 20 fractions : *juin 2007* ;
- ✓ - Léger ralentissement idéomoteur *depuis août 2008*.

Patterns IRM

- ✓ HyperS T2 et FLAIR de la SB
- ✓ Atrophie corticale
- ✓ Dilatation ventriculaire

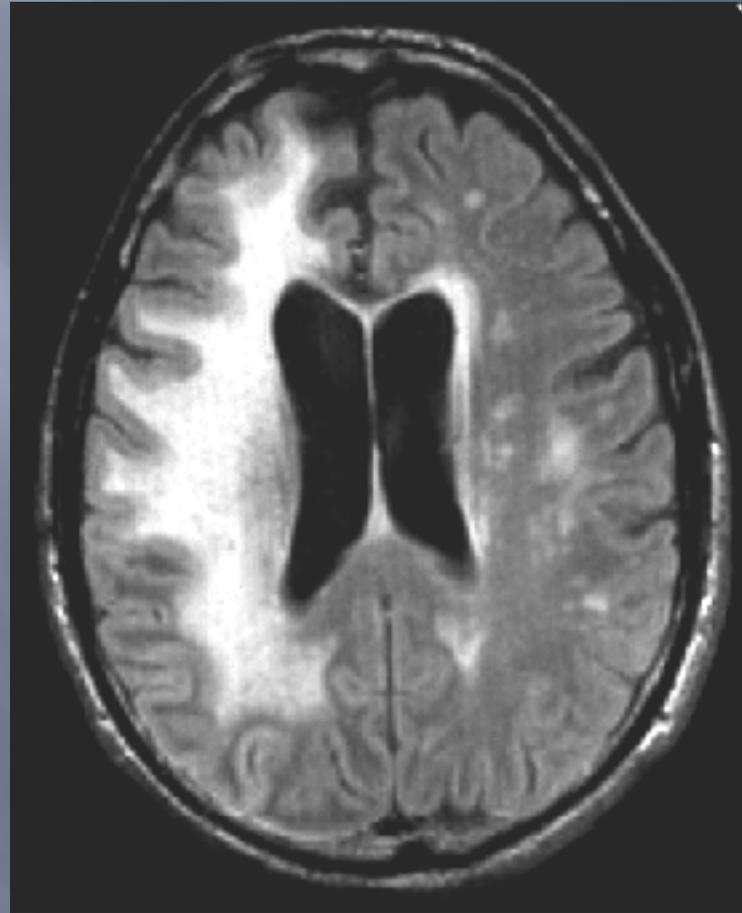


Août 2007

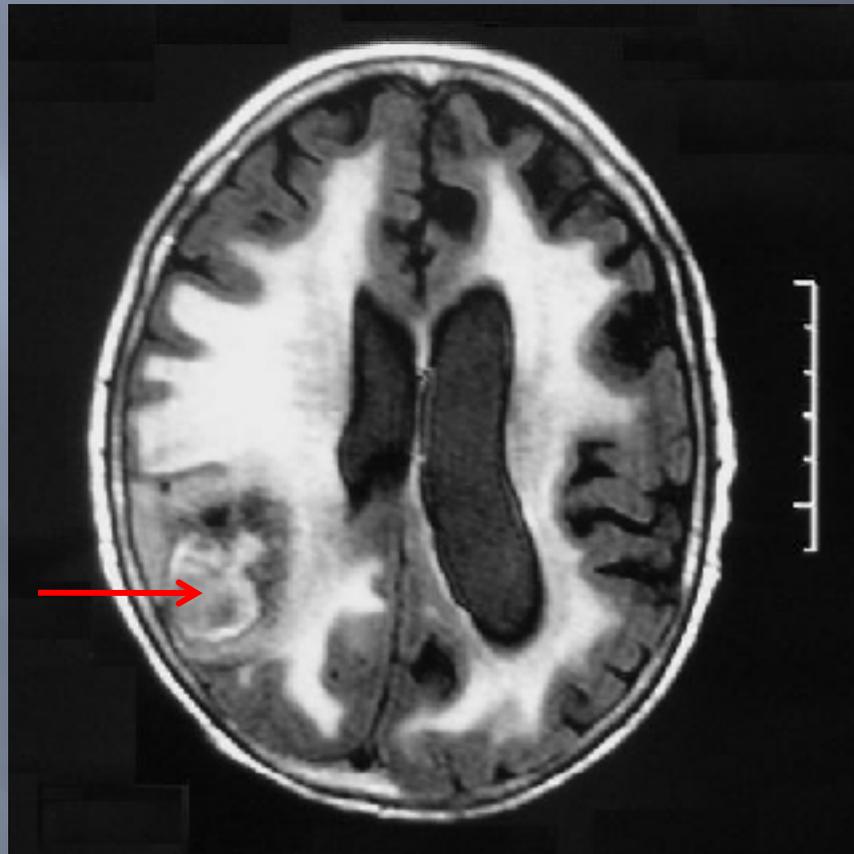


Décembre 2007

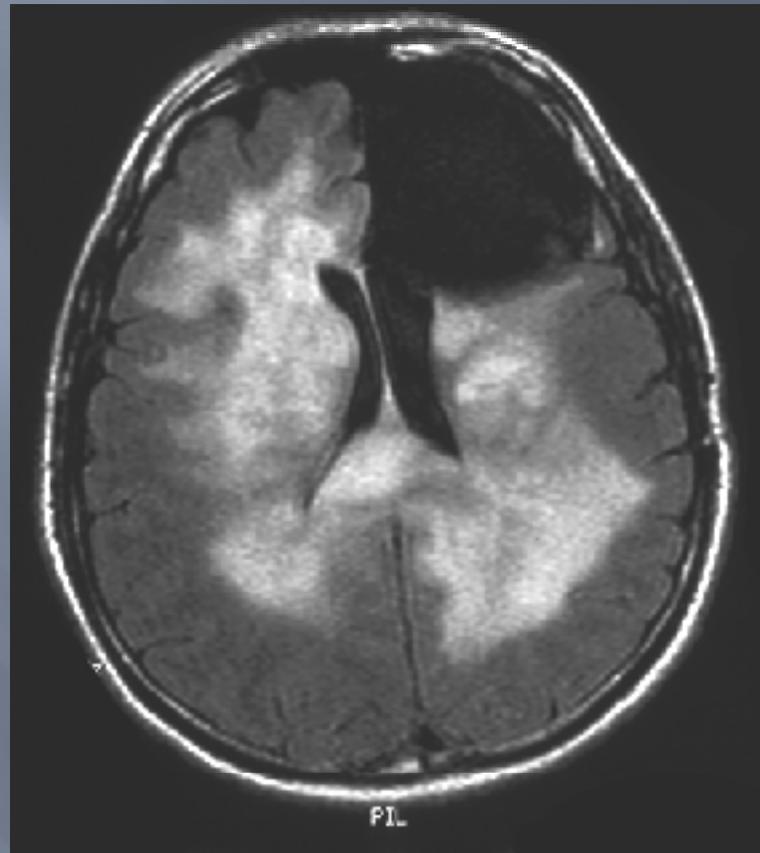
Homme de 53 ans ;
En 1999, RTh encéphalique in toto pour LCP non Hodgkinien du SNC ;
Ralentissement idéo-moteur et syndrome frontal.



Homme de 54 ans ;
LCP non hodgkinien traité par RTh encéphalique in toto et CTh combinées ;
A 8 ans, triade de Hakim : trouble de la marche, dysurie, syndrome frontal.



Femme de 65 ans
Astrocytome anaplasique →
RTh cérébrale focale : 54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy
Puis chimiothérapie par témozolomide (Témodal®)
IRM à 2 ans - Démence radique



Dossier Pr. K Hoang Xuan

Homme de 73 ans ;

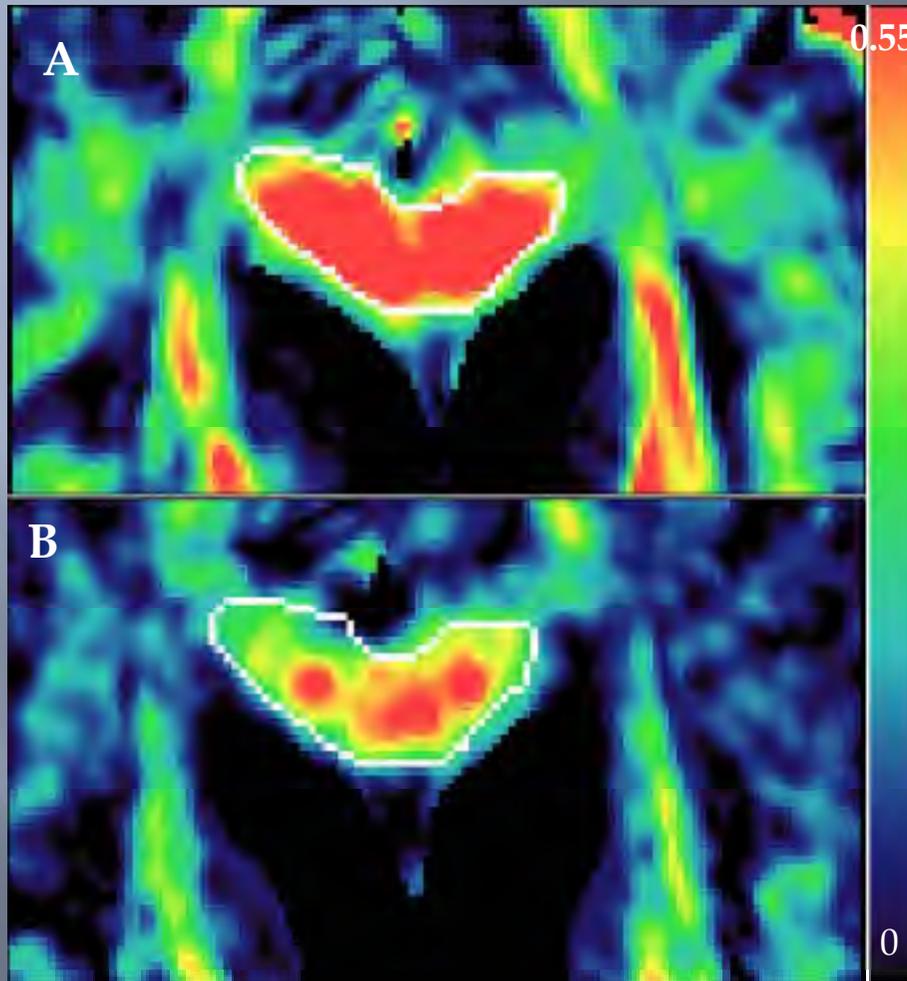
Astrocytome anaplasique frontal G opéré

Récidive locale traitée par RTh focale

Majoration des troubles cognitifs 18 mois plus tard

Effet de masse sur les sillons et VL : Gliomatose diffuse

Tractographie en tenseur de diffusion

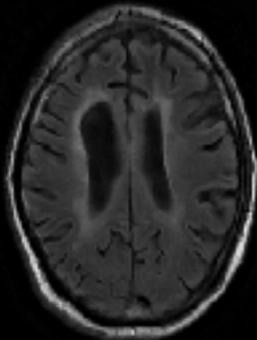


✓ Carte de fraction d'anisotropie du genou du corps calleux :
une échelle d'anisotropie de la plus basse (bleu) à la plus élevée (rouge).

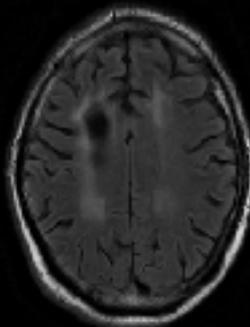
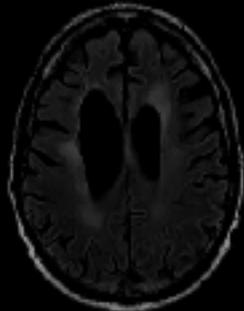
✓ L'anisotropie décroît de 0.52 avant RTh (A) à 0.37 à 1 mois de la fin de celle-ci (B).

✓ L'IRM en tenseur de diffusion est un biomarqueur potentiel des lésions radio-induites de la SB.

Evolution décennale d'un H traité pour un LCPNH



Août 2007



Début en 1999 à 46 ans : confusion agitée et hémiparésie globale G, lésion capsulo-thalamique Dt, **traitement combiné CTh-Rth in toto.**

Rémission en 2002 mais ralentissement global et leucopathie périV, **MMS à 28.**

Rechute in situ en mars 2003 : **autogreffe de moelle osseuse et polyCTh.**

Rémission complète depuis 2004.

Août 2007 : ralentissement idéomoteur majoré, hémiparésie spastique G, marche instable et nombreuses chutes, apathie, aspontanéité verbale, incontinence urinaire, DTS, tb mémoire, syndrome dysexécutif, **MMS à 24**, Ritaline® 20 mg/j.

Décembre 2009 : dépendance quasi-totale pour les activités de la vie quotidienne, transferts avec aide, tierce personne.

Démence sous-cortico-frontale

Tb rappel mnésique libre

- ✓ **Empans :**
 - direct : 4
 - indirect : 3
- ✓ **Grober et Buschke :**
 - RI: 14/16
 - SRL: 17/48
 - SRT : 41/48
 - 0 intrusions
 - Reconnaissance: 16/16
 - 0 Fausses reco.

Syndrome dysexécutif

- ✓ **Batterie d'efficiency frontale Dubois - Pillon :** 13/18
- ✓ **Attention :** ATA 1/16 - PASAT 4 s non réalisable
- ✓ **Fluences verbales catégorielle (12) et phonétique (7)**
- ✓ **Vitesse cognitive, inhibition, flexibilité et stratégie :**

<u>Stroop test</u>	<u>Wisconsin</u>
A : 47 (N>100)	N critères (N>6) : 3 en 48 R
B : 35 (N>76)	Persévérations (N<2) : 6
C : 16 (N>39)	Abandons (N<1) : 4
	Erreurs (N<3) : 4
	R fausses (P+A+E < 5) : 14
- TMT A : 67 s (N<38 s) – B : échec
- ✓ **Raisonnement et jugement altérés**

Fonctions instrumentales préservées

Ressources thérapeutiques ?

- ▣ **Traitement essentiellement préventif :**
 - **Optimisation des procédures :** dose totale, fractionnement et volume d'irradiation.
 - Parmi les drogues de CTh, **le méthotrexate** potentialise le plus clairement la neurotoxicité de la RTh.
 - **Correction des facteurs de risque vasculaire.**
- ▣ **Essais thérapeutiques :**
 - **Le méthylphenidate** (Ritaline®) peut améliorer l'attention, l'aspontanéité et l'humeur. *Meyers CA. et al., J Clin Oncol 1998 ; 16 : 2522-27.*
 - **Le donépézil** (Aricept®) améliore à 2 ans les scores d'attention et de mémoire, des QOL et l'humeur. *Shaw EG. et al., J Clin Oncol 2006 ; 24 : 1415-20.*
- ▣ **La dérivation ventriculo-péritonéale :**
 - une amélioration incomplète et transitoire.
Thiessen B. et al., Arch Neurol 1998 ; 55 : 705-10.



*GH Pitié - Salpêtrière
Service de Neurologie 2
Pr. J-Y. Delattre*



*HIA du Val-de-Grâce
Service de Neurologie
MCSCN J-L. Renard*

Neurologues

*F Bompaire, T de Greslan
K Hoang Xuan, PF Pradat
D Psimaras, D Ricard
M Sallansonnet, H Taillia*

Hématologues

*C Soussain, S Choquet
V Leblond*

Oncologues

*S Vignot
T De la Motte Rouge*

Radiothérapeutes

*L Feuvret
JM Simon*

**ONCO
NEURO
TOX**

Radiologues

*C Beigelman, AL Brun
M Lahutte, D Leclercq
N Martin Duverneuil
MO Habert*

Algologues

*E Collin, N Danziger
T Delorme*

Electrophysiologie

*E Fournier, T Maisonobe
M Sallansonnet*

Paramédicaux

*Neuropsychologues, Orthophonistes
Ergothérapeutes, Psychologues*

Rééducateurs

*E Bayen
P Pradat-Diehl*

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ONT mensuelle