



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-memoires-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



MEMOIRE présenté pour l'obtention du
CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPHONISTE

Par

MARKOVA Maria

**TROUBLES COGNITIFS APRES LA CHIMIOOTHERAPIE
CHEZ DES FEMMES EN REMISSION DU CANCER DU SEIN**
*Altérations langagières et mnésiques six mois après traitement
par TC et TAC*

Directeurs de Mémoire

**BUSSY Gérald
PEILLON Anne**

Membres du Jury

**LAFAY-GARCIA Frédérique
LESOURD Mathieu
RODE Gilles**

Date de Soutenance
25 juin 2015

ORGANIGRAMMES

1 Université Claude Bernard Lyon1

Président
Pr. GILLY François-Noël

Vice-président CA
M. BEN HADID Hamda

Vice-président CEVU
M. LALLE Philippe

Vice-président CS
M. GILLET Germain

Directeur Général des Services
M. HELLEU Alain

1.1 Secteur Santé :

U.F.R. de Médecine Lyon Est
Directeur Pr. ETIENNE Jérôme

U.F.R de Médecine et de maïeutique -
Lyon-Sud Charles Mérieux
Directeur Pr. BURILLON Carole

Comité de Coordination des Etudes
Médicales (C.C.E.M.)
Pr. GILLY François Noël

U.F.R d'Odontologie
Directeur Pr. BOURGEOIS Denis

Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques

Directeur Pr. VINCIGUERRA Christine

Institut des Sciences et Techniques de la
Réadaptation

Directeur Pr. MATILLON Yves

Département de Formation et Centre de
Recherche en Biologie Humaine

Directeur Pr. SCHOTT Anne-Marie

1.2 Secteur Sciences et Technologies :

U.F.R. de Sciences et Technologies
Directeur M. DE MARCHI Fabien

U.F.R. de Sciences et Techniques des
Activités Physiques et Sportives
(S.T.A.P.S.)

Directeur M. VANPOULLE Yannick

Institut des Sciences Financières et
d'Assurance (I.S.F.A.)

Directeur M. LEBOISNE Nicolas

Observatoire Astronomique de Lyon
Directeur M. GUIDERDONI Bruno

Ecole Supérieure du Professorat et de
l'Education

Directeur M. MOUGNIOTTE Alain

POLYTECH LYON

Directeur M. FOURNIER Pascal

IUT LYON 1

Directeur M. VITON Christophe

2 Institut Sciences et Techniques de Réadaptation FORMATION ORTHOPHONIE

Directeur ISTR
Yves MATILLON
Professeur d'épidémiologie clinique

Directeur de la formation
Agnès BO, Professeur Associé

Directeur de la recherche
Agnès WITKO
M.C.U. en Sciences du Langage

Responsables de la formation clinique
Claire GENTIL
Fanny GUILLON

Chargées de l'évaluation des aptitudes aux études
en vue du Certificat de Capacité en Orthophonie
Anne PEILLON, M.C.U. Associé
Solveig CHAPUIS

Secrétariat de direction et de scolarité
Stéphanie BADIOU
Corinne BONNEL
Emmanuelle PICARD

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de cette étude.

Mes premiers remerciements vont à Madame Peillon et Monsieur Bussy, mes directeurs de mémoire. Ils m'ont soutenue et encouragée pendant ces deux ans. D'une part, ils m'ont fait bénéficier de leur riche expérience clinique qui m'a été précieuse et indispensable. D'autre part, ils m'ont guidée dans la construction théorique du projet avec l'exigence qui m'a permis d'aboutir au travail réalisé.

Je remercie toutes les femmes qui ont participé à cette étude, avec la conscience et la volonté d'aider la recherche. Par leur acceptation, elles ont accompli un geste de générosité et de solidarité qui me touche particulièrement.

J'adresse ma gratitude au Professeur Freyer de l'Hôpital Lyon Sud, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour. Merci d'avoir eu l'esprit ouvert à une problématique nouvelle et de m'avoir fait confiance. Merci également à Madame Maraval qui m'a permis la réalisation des entretiens avec la rigueur qui s'impose dans la recherche clinique, ainsi qu'à toute l'équipe d'oncologie médicale qui a adhéré à mon projet.

Je voudrais remercier également Madame Witko pour son soutien et ses encouragements, ainsi que l'équipe du support méthodologique, Madame Kleinz et Monsieur Lesourd pour leur clarté et disponibilité.

Mes remerciements vont naturellement à ma famille, mon mari et mes enfants, ainsi qu'à mes amis qui m'ont écoutée, soutenue et aidée pendant ces quatre années.

SOMMAIRE

ORGANIGRAMMES	2
1 Université Claude Bernard Lyon1.....	2
2 Institut Sciences et Techniques de Réadaptation FORMATION ORTHOPHONIE	3
REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION	9
PARTIE THEORIQUE	11
I Les troubles cognitifs chimio-induits	12
1 L’historique de la recherche.....	12
2 Le « chemobrain » est une réalité clinique	12
3 Prévalence des troubles cognitifs.....	13
4 « Constellation » de troubles cognitifs.....	13
5 La détresse psychologique	14
II Le parcours de soins	14
1 Types de traitements.....	14
2 Le principe des traitements.....	15
III Les causes multifactorielles des troubles cognitifs chimio-induits	15
1 L’impact des traitements sur la cognition	15
2 L’étiologie des troubles	16
IV Les altérations cognitives modérées	18
1 Plainte subjective vs. déficit objectif.....	18
2 Les moyens d’investigation	18
3 La ligne de base dans les troubles cognitifs subtils.....	21
4 L’hypothèse compensatoire	21
V La neurobiologie du langage	22
1 La mémoire.....	22
2 Le langage.....	22
3 Les liens entre la mémoire et le langage.....	22
VI Quelles réponses apporter aux patientes ?	23
1 Mobilisation de la communauté scientifique.....	23
PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES	25
I Problématique	26

II	Hypothèses.....	26
1	Hypothèse générale	26
2	Hypothèses opérationnelles.....	26
	PARTIE EXPERIMENTATION.....	28
I	Méthode.....	29
1	Population	29
2	Matériel.....	30
3	Procédures.....	34
	PRESENTATION DES RESULTATS.....	36
I	Introduction.....	37
1	Analyse des déviations.....	37
2	Analyse des corrélations.....	37
II	Résultats par domaine	38
1	Compréhension morpho-syntaxique.....	38
2	Fluences verbales	39
3	Mémoire verbale épisodique (Histoire du lion)	42
4	Mémoire verbale à court terme et de travail (empan)	44
5	Plainte cognitive	46
6	Les effets de la fatigue.....	48
III	Conclusion des résultats.....	49
	DISCUSSION DES RESULTATS.....	51
I	Validation des hypothèses	52
1	Hypothèse 1 : compréhension syntaxique	53
2	Hypothèse 2 : fluences verbales catégorielles alternées	53
3	Hypothèse 3 : fluences verbales phonologiques.....	54
4	Hypothèse 4 : mémoire verbale épisodique	54
5	Hypothèse 5 : mémoire verbale à court terme	55
6	Hypothèse 6 : mémoire verbale de travail.....	56
7	Hypothèse 7 : plainte cognitive	56
8	Hypothèse 8 : les effets de la fatigue	58
9	Les performances cognitives par patiente	59
II	Limites méthodologiques	60
III	Perspectives	61
1	Implications théoriques et cliniques de la recherche sur les troubles chimio-induits.....	61

2	Amélioration des choix méthodologiques dans la recherche	62
3	Orthophonie en oncologie	63
4	Apport de notre étude pour de prochains travaux de recherche	63
	CONCLUSION.....	65
IV	Conclusion	65
	REFERENCES.....	67
	ANNEXES.....	71
	Annexe 1: Courrier d’accompagnement aux patientes.....	72
	Annexe 2 : Notice d’information aux patientes.....	73
	Annexe 3: Fiche de consentement.....	74
	Annexe 4 : Réponse du CPP (Comité de protection des personnes)	75
	Annexe 5 : L’auto-questionnaire FACT-Cog V3	76
	Annexe 6 : L’échelle de fatigue Pichot	78
	TABLES DES ILLUSTRATIONS.....	79
I	Table des figures	79
II	Table des tableaux	80
III	Table des annexes.....	80
	TABLE DES MATIERES	81

SUMMARY

Scientific community recognized an association between the administration of chemotherapy and cognitive impairment in patients with cancer. Numerous studies reported a constellation of alterations concerning executive function, verbal and visuospatial memory, information processing speed, attention, concentration and motor speed. Cognitive impairment is generally subtle but reduces the patients' quality of life. Self-reported complaints and objective neuropsychological assessments do not correlate, and only the affected person can identify her general cognitive state that is perceived as far below the usual. The patients frequently develop depression or anxiety; psychological aspect may impact significantly cognitive performance. The aim of our study was the evaluation of cognitive impairment in women who previously had breast cancer and received chemotherapy. We focused on language and memory. With standardized tests we assessed cognitive functions in following domains: syntax understanding, verbal fluency (alphabetical and semantic), short term and work memory, and episodic memory. We included the test of syntax comprehension, absent from neuropsychological assessments, in order to determine whether there is an alteration of the fine and complex sentence treatment. Cognitive assessment was completed with a questionnaire of cognitive complaint and a fatigue scale. The study was conducted with 12 women previously treated with chemotherapy for primary non metastatic breast cancer. All patients have received treatment TC or TAC, and the average time delay since the end of the treatment was of 6.3 months. Our observations confirm results of other studies, they show multiple and subtle alterations. Executive functions are mostly affected, with impact on other cognitive domains. Subjective cognitive complaint and fatigue were not correlated to results of cognitive assessment. A further study, conducted in a larger population, could precise consequences of chemotherapy on language, with focus on pragmatic areas of language and inferences.

KEY-WORDS

Breast cancer – chemotherapy - chemobrain – cognitive impairment – neuropsychological assessment – memory – language

INTRODUCTION

Le lien entre le cancer du sein et l'orthophonie semble surprenant. On peut se demander ce que les spécialistes du langage et de la communication peuvent apporter dans le domaine pointu de la médecine qu'est l'oncologie gynécologique. Et pourtant...

Des orthophonistes nous ont rapporté avoir assuré la prise en charge de patientes pour des troubles vocaux par exemple, dont l'anamnèse révélait d'une part, des antécédents de cancer du sein traité par chimiothérapie, et une plainte cognitive d'autre part. La récurrence de cette observation les a questionnés sur un lien possible entre traitement par chimiothérapie et baisse cognitive.

Il suffit de se plonger dans la littérature scientifique pour découvrir que ce lien existe et qu'il est connu des scientifiques depuis plus de trente ans. Il fait même l'objet d'énormes investissements dans la recherche car les découvertes ont montré que les enjeux pour les patients sont capitaux. Sur le plan de la recherche, les études sont conduites pour élucider les conséquences de la maladie et des traitements, comment et quand ils démarrent, par quels mécanismes le système cognitif est atteint, quelle est la récupération possible après une atteinte du système nerveux à la suite des traitements neurotoxiques. Des changements structurels et fonctionnels ont été découverts et mis en relation avec les altérations cognitives et la plainte subjective.

La chimiothérapie entrainerait une « constellation » de troubles cognitifs. Des études ont rapporté des altérations au niveau des fonctions exécutives, de la vitesse de traitement, de la mémoire verbale et visuelle, de l'attention, des capacités visuo-spatiales, des aspects psychomoteurs. Le langage est une fonction hautement complexe qui entretient des liens étroits avec la mémoire et les fonctions exécutives, et peut subir par conséquent un impact après la chimiothérapie. Les troubles cognitifs seraient le plus souvent subtils et difficilement détectables par des outils d'évaluation standard, et peuvent durer jusqu'à vingt ans, selon l'étude à plus long terme que nous avons trouvée.

La plainte subjective des patients porte souvent sur les difficultés de concentration, sur la capacité à faire deux choses à la fois, à trouver ses mots facilement ou à se souvenir des choses. La perte étant légère et diffuse, le déficit est peu visible mais peut diminuer considérablement la qualité de vie du patient. Lorsque les soignants ne connaissent pas la problématique, il y a tendance à banaliser les difficultés vécues par le patient, ce qui peut contribuer à aggraver son état psychologique. « We have to believe the patient » (Nous devons croire le patient) a dit P. Ganz (cité par McNeil, 2012). Les patients seraient souvent les seuls à détecter cette diminution sur le plan cognitif.

L'objectif de notre étude a été de contribuer à la compréhension des troubles langagiers et mnésiques chimio-induits. Dans la perspective orthophonique, nous avons ciblé les fonctions langagières fines qui n'ont pas fait à notre connaissance l'objet d'études menées jusqu'à aujourd'hui. Les pertes mnésiques et le dysfonctionnement exécutif ont été bien étudiés, mais non l'impact sur le traitement syntaxique fin. Les diverses altérations subtiles ont-elles un impact sur le langage complexe ?

La fatigue et la détresse psychologiques sont présentes après le traitement et, en clinique, souvent tenues responsables des difficultés cognitives. Qu'en est-il en réalité ? Pouvons-nous faire le lien entre ces perturbations et les altérations cognitives ? Ou alors y a-t-il une autre cause responsable des pertes ? Tous ces questionnements nous ont motivés à formuler nos hypothèses théoriques. Nous avons souhaité étudier l'état cognitif des patientes du point de vue modulaire, mais également nous rapprocher de situations plus écologiques.

A l'avenir, comprendre les mécanismes des troubles cognitifs chimio-induits pourrait permettre d'adapter les traitements et de proposer des programmes de remédiation appropriés. Certains pays ont déjà développé ce type de programmes à destination des patients ayant reçu une chimiothérapie, ces travaux reposent principalement sur des approches comportementales et cognitives. Cependant, il y a encore beaucoup à faire pour identifier les méthodes afin d'optimiser la récupération, et accompagner les patientes pour une meilleure qualité de vie.

Chapitre I
PARTIE THEORIQUE

I Les troubles cognitifs chimio-induits

La problématique des troubles cognitifs chimio-induits est de plus en plus fréquemment décrite dans la littérature médicale et des études sur le lien entre les traitements neurotoxiques et des altérations cognitives se multiplient. Les premières études portaient sur les effets secondaires, comme la myélosuppression, les nausées ou les vomissements. Depuis une vingtaine d'années, les chercheurs étudient les conséquences cognitives induites par la chimiothérapie.

1 L'historique de la recherche

La survivance après le cancer a progressé depuis 20 ans (Mitchell, Fergusson, Gill, Paul & Symonds, 2013). La maladie a gagné le statut d'une maladie chronique et le nombre de survivants augmente (Wefel, Kayl & Meyers cités par Weiss 2008). Selon Weiss (2008), en 2020 leur nombre dans le monde sera de 70 millions. Jemal et coll. (cités par Mitchell et coll., 2013) estiment qu'en 2030, il y aura dans le monde 21 millions de nouveaux cas diagnostiqués. Cette augmentation régulière se produit grâce à l'efficacité des traitements et au diagnostic de plus en plus précoces. Le taux de survie de patients à 5 ans après le cancer du sein a atteint 90% aux Etats-Unis (Altekruse et coll. cités par Cheng K.K.F., Devi R.D., Wong W.H. & Koh C., 2014). Selon les estimations, une femme sur neuf développera un cancer du sein dans sa vie (Wefel et coll., 2004).

Les premiers traitements néoplasiques apparaissent au début des années 1970. A ce moment, c'étaient les métastases cérébrales qui étaient considérées comme responsables des effets neurotoxiques, et non les traitements médicamenteux eux-même. En effet, on supposait qu'ils ne pouvaient pas franchir la barrière hémato-encéphalique (Nelson & Suls, 2013). Cependant, en 1980, des médecins à Dartmouth Medical School (Nelson & Suls, 2013) ont rencontré des patients avec des troubles cognitifs, alors qu'ils avaient des cancers sans métastases cérébrales. Les patients ont mis dénommé « chemobrain » et chemofog » (en français « chimio-brouillard ») cet état neuro particulier qui donne l'impression d'être dans le brouillard.

2 Le « chemobrain » est une réalité clinique

La communauté scientifique s'accorde sur le fait que le traitement par la chimiothérapie entraîne des troubles cognitifs. Ces troubles seraient présents chez des patients avec différents types de tumeurs solides : cancers du sein, des poumons, de la prostate, des ovaires (Minisini & coll., 2004). Aux Etats-Unis, les cancers du sein, colorectal et de la prostate sont les plus fréquents, ils représentent 60% de l'ensemble des cancers.

Même si les protocoles administrés sont différents selon les cancers, les patients rapportent des troubles cognitifs similaires (McDougall G.J., Oliver J.S. & Scogin F., 2014). En France, le cancer du sein représente un tiers de tous les cancers (INCA, 2013). Il est essentiellement féminin et on compte moins de 1% des cancers du sein chez l'homme (INCA, 2013).

Au 2ème symposium « Fonctions cognitives et cancer » organisé par le Cancéropôle Nord-Ouest (CNO) en 2010, Collins a déclaré que les patients atteints d'un cancer témoignent d'un ralentissement mental, de difficultés de mémoire, de lapsus plus fréquents, d'un manque de concentration et de difficultés à faire des tâches multiples. Pour Joly (2013), les patients se plaignent de troubles de la mémoire et de la concentration et d'un certain état de « brouillard cognitif ». Dans la majorité des cas, ces troubles sont subtils, cependant ils ont un impact négatif sur la qualité de vie.

3 Prévalence des troubles cognitifs

Les études ne s'accordent pas sur le taux de survenue de troubles cognitifs consécutifs au cancer et aux traitements. La littérature rapporte des résultats d'évaluations neuropsychologiques où 12 à 82% de patients traités subissent des altérations cognitives (Janelsins & coll., 2011). Ces écarts statistiques sont dus aux biais méthodologiques (type de l'étude, nombre de sujets, seuil pathologique, traitements, effets psychologiques, ligne de base, délais après le traitement, ménopause,...). Malgré ces biais, toutes les études concluent à une altération du fonctionnement cognitif à la suite de la chimiothérapie (Falleti, Sanfilippo, Maruff, Weih & Phillips, 2005).

Les difficultés de mémoire ont souvent été mises sur le compte des effets du vieillissement, de l'anxiété, de la dépression ou de la fatigue physique. Cependant, le risque de développer des troubles cognitifs est 3,3 à 3,5 fois plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie (Stewart et coll. cités par McDougall & coll., 2014).

La durée du déficit cognitif est variable et les études divergent. Les troubles cognitifs peuvent apparaître avant, pendant et après le traitement, et disparaître après la fin des traitements ou persister dans le temps. Selon Koppelmans et coll. (2012) et Vardy et Tannock (2007), les effets de la chimiothérapie pourraient aller jusqu'à 20 ans après le traitement systémique (dont chimiothérapie). Selon Falleti et coll. (2005), les troubles cognitifs seraient détectables neuf ans après le traitement, et pour Janelsins et coll. (2011), les patientes subissent des effets négatifs sur du long terme.

Le lien entre la démence et les troubles cognitifs chimio-induits ont intéressé plusieurs chercheurs. Helfin et coll. (cités par McDougall, 2014) ont montré chez les survivants du cancer la probabilité d'avoir un diagnostic de démence deux fois plus élevé. Selon Collins (2010), la prévalence de la démence après un traitement par chimiothérapie est une question importante pour laquelle nous n'avons pas encore de réponse.

4 « Constellation » de troubles cognitifs

Pour évoquer l'étendue des altérations, Argyriou, Assimakopoulos, Iconomouet Giannacopoulou et Kalofonos (2011) et Nelson et Suls (2013) parlent d'une « constellation de troubles cognitifs ». La réduction du fonctionnement cognitif présente de manière équivalente dans différents domaines amène Falleti et coll. (2005) à conclure à un déficit cognitif généralisé. Selon plusieurs chercheurs (Falleti & coll. 2005, Jansen, Miaskowski, Dodd, Dowling & Kramer 2005, Wefel 2010, Wefel, Vardy, Ahles & Schagen 2011, Janelsins 2011, McDougall & coll. 2014) les domaines les plus vulnérables face à la chimiothérapie seraient :

- ✓ les fonctions exécutives,
- ✓ la vitesse de traitement,
- ✓ la mémoire (verbale et visuelle)

D'autres déficits cognitifs ont été confirmés (Jansen & coll. 2005, Janelsins 2011, Koppelmans, Breteler, Boogerd, Seynaeve & Schagen 2013) :

- ✓ l'attention

Dans leur méta-analyse, Jansens et coll. (2005) ont observé des altérations également au niveau :

- ✓ des capacités visuo-spatiales
- ✓ des aspects psychomoteurs

✓ du langage (les fluences)

Selon les auteurs, les troubles cognitifs varient en intensité de légers à modérés (Jansen & coll., 2005), ou de légers à graves, et peuvent être stables ou progressifs dans le temps (Koppelmans & coll. 2012).

5 La détresse psychologique

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2000) stipule que le cancer du sein doit être considéré comme « une situation particulièrement à risque ». Elle recommande de rechercher systématiquement chez les patientes, entre autres symptômes, ceux d'une détresse psychologique, d'anxiété et de dépression. Cette recherche doit être intensive la première année et se poursuivre toute la vie.

Dans la période suivant le diagnostic, la dépression est deux fois plus élevée chez les patientes atteintes de cancer du sein par rapport aux sujets sains, et ceci peut perdurer jusqu'à deux ans environ. Ensuite, c'est plutôt l'anxiété qui semble persister jusqu'à 10 ans et plus. Ce serait donc l'anxiété, plutôt que la dépression, qui deviendrait un problème pour les patientes à long terme (Mitchell & coll., 2013). L'anxiété serait deux fois plus fréquente que la dépression, avec une prévalence de 18% à 12 mois après le traitement (Kessler RC, Chiu W.T., Demler O., Merikangas K.R., Walters EE cités par Mitchell & coll., 2013).

Selon Vandenbossche, Fery et Razavi (2009), le statut psychologique de la dépression causerait des altérations cognitives. Ce facteur pourrait expliquer la baisse du fonctionnement cognitif dans les études réalisées lorsque les patientes ont été testées avant l'administration de la chimiothérapie.

II Le parcours de soins

Le parcours de soins dans le traitement du cancer du sein comprend plusieurs étapes, on distingue trois types de traitement: la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie). Ils peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux (INCA, 2013). Le choix des traitements est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire pour chaque patient.

1 Types de traitement

Selon l'étendue du cancer, le médecin propose un traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie), un traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie), ou une combinaison des deux.

1) Le carcinome du sein in situ (les cellules cancéreuses sont peu nombreuses et limitées aux canaux ou aux lobules du sein) donne lieu à un traitement locorégional : soit une tumorectomie (exérèse de la tumeur) suivie d'une radiothérapie, soit une mastectomie totale.

2) Le carcinome du sein infiltrant (avec le temps, la tumeur traverse la membrane basale et infiltre les tissus voisins) non métastatique donne également lieu à un traitement locorégional : soit une mastectomie partielle avec exérèse des ganglions et radiothérapie, soit une mastectomie totale avec exérèse des ganglions et radiothérapie si besoin. En fonction de la présence ou non des facteurs de risque de récurrence, le médecin peut proposer une radiothérapie, une chimiothérapie, une thérapie ciblée et/ou une hormonothérapie. Un traitement néoadjuvant intervient avant la chirurgie afin de réduire la taille de la tumeur dans le cas où cette dernière ne peut pas être opérée en l'état.

3) Le carcinome du sein métastatique (des cellules cancéreuses détachées de la tumeur primitive passent par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques et atteignent

d'autres parties du corps) donne lieu à un traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie).

Les délais entre les traitements varient. Si la chirurgie est suivie uniquement d'une radiothérapie, celle-ci se fait dans un délai de douze semaines maximum. Dans les autres cas, la chirurgie est suivie d'une chimiothérapie, puis d'une radiothérapie dans un délai maximum de cinq semaines. L'hormonothérapie peut démarrer après la fin de la radiothérapie. La chimiothérapie est toujours proposée en cas de présence de facteurs de risques de récurrence (INCA 2013).

2 Le principe des traitements

La chirurgie vise à enlever la tumeur (mastectomie partielle) ou le sein (mastectomie totale). La radiothérapie a pour objectif d'empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier. Le traitement dure environ 15 min, et se poursuit en général pendant 5 semaines, à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine. Il est réalisé en ambulatoire (sans hospitalisation). La radiothérapie engendre de nombreux déplacements et de la fatigue.

Les traitements systémiques agissent dans l'ensemble du corps et comprennent trois types de médicaments contre le cancer du sein : la chimiothérapie (agit sur les mécanismes de la division cellulaire), les thérapies ciblées (bloquent les mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses) et l'hormonothérapie.

La durée d'un traitement de chimiothérapie adjuvante est en moyenne de 5 à 6 mois dans le cas d'un cancer non métastatique (INCA, 2008). Les protocoles sont généralement administrés toutes les trois semaines, chaque cure correspondant à une séance de perfusion. Le nombre de séances dépend du médicament, la plupart des traitements comprend quatre ou six cures (EUROPA DONNA FRANCE, 2014).

Les médicaments de chimiothérapie sont nombreux, il en existe une cinquantaine (INCA, 2008). Les principaux traitements contre le cancer du sein sont la doxorubicine, les taxanes, la cyclophosphamide ou le fluoro-uracile (5-FU) (FONDATION ARC, 2013). L'association de plusieurs médicaments est appelée un protocole (INCA, 2013). Le protocole TAC (Taxotère®, Adriamycine® qui fait partie de la famille doxorubicine, cyclophosphamide) serait le traitement le plus fréquent pour traiter le cancer du sein (Chen & coll., 2013).

III Les causes multifactorielles des troubles cognitifs chimio-induits

Le fonctionnement et les mécanismes qui contribuent aux altérations des fonctions cognitives dans les traitements par chimiothérapie ne sont pas encore connus, et selon la plupart des chercheurs ils seraient multifactoriels. En 2005, Jansen et coll. faisaient remarquer qu'il fallait comprendre le phénomène et décrire ses mécanismes, comme par exemple le démarrage et la durée, ou l'impact sur la vie quotidienne.

1 L'impact des traitements sur la cognition

1.1 L'impact de la chimiothérapie sur la cognition

L'impact de la chimiothérapie sur le fonctionnement cognitif a été mis en évidence, mais la responsabilité des différents traitements dans l'apparition des troubles cognitifs et les mécanismes d'action ne sont pas encore bien compris (Joly 2013).

Les molécules des médicaments chimiothérapeutiques sont toxiques pour les cellules cancéreuses mais également pour les cellules saines. Certains agents intégrés dans les

différents types de traitement par chimiothérapie sont plus neurotoxiques que d'autres, et entraînent des troubles cognitifs plus importants. Le protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracil) serait à l'origine de neurotoxicités plus marquées ; Wieneke et Dienst (cités par Vardy & Tannock, 2007) ont constaté plus de difficultés de mémoire après le traitement. Selon Chen et coll. (2013), les agents du protocole TAC endommagent l'ADN, causent du stress oxydatif et une dérégulation immunitaire, et le docetaxel entraîne une dégénérescence de l'axone.

La dose du traitement des tumeurs solides est un autre élément qui impacte le fonctionnement cognitif. Le risque de trouble cognitif serait 8,2 fois plus élevé dans le cas d'un traitement chimio à haute-dose par rapport au traitement local ; et 3,5 fois plus élevé par rapport au traitement à dose standard (Dutch & coll. cités par Vardy & Tannock, 2007). Selon McDougall et coll. (2014), des altérations cognitives ont été trouvées chez 32% de patients traités par chimiothérapie à haute-dose, 17% chez des patients traités avec dose standard et 9% chez les patients contrôles.

1.2 L'impact de la radiothérapie sur la cognition

Chen et coll. (2013) ont également analysé l'impact de la radiothérapie sur la cognition; selon leurs conclusions il n'y aurait pas de lien entre la radiothérapie et les altérations cognitives concernant les fonctions exécutives.

1.3 L'impact de l'hormonothérapie sur la cognition

80% des cancers du sein sont hormonosensibles (INCA, 2013). Dans le cas d'un cancer hormonosensible, un traitement par hormonothérapie est proposé. Celui-ci dure entre trois et cinq ans après la fin des traitements. Le médicament hormonal qui a été le plus fréquemment mis en question pour son impact sur la cognition est le Tamoxifène®.

La littérature propose des données contradictoires au sujet des conséquences de l'hormonothérapie. C'est le cas de Minisini et coll. (2004) qui ont relevé l'impact protecteur dans certaines études et aggravant dans d'autres. C'est également le constat de Collins et coll. (cités par Chen & coll., 2013). Certaines études ne montrent pas d'impact négatif sur les performances cognitives, d'autres ont identifié le Tamoxifène® comme agent inducteur des changements structurels du cerveau et des altérations cognitives. En revanche, la méta-analyse de Falletti et coll. (2005) n'a pas mis en évidence de lien entre le Tamoxifène® et les performances cognitives ; et Schagen et Ahles (cités par Minisini & coll., 2004) ont exclu le Tamoxifène® des facteurs affectant les résultats des évaluations neurocognitives.

Les effets de l'hormonothérapie sont toujours discutés (Wefel & coll., 2004) et des études sont actuellement en cours pour élucider la responsabilité de l'hormonothérapie dans les troubles cognitifs.

2 L'étiologie des troubles

Les traitements systémiques (dont chimiothérapie) ont des effets toxiques physiologiques et cognitifs, cependant les mécanismes impliqués ne sont pas encore bien élucidés. Il peut s'agir de facteurs liés soit au patient lui-même (aspects génétiques, immunité, nutrition, statut hormonal, réserve cognitive), que Wefel et coll. (2004) ont appelé « le sol », soit à la maladie, appelé « la graine » (mutations génétiques tumorales, induction des cytokines, perturbations paranéoplasiques). Les interactions entre le sol et la graine contribuent également au dysfonctionnement cognitif.

Vandenbossche et coll. (2009) rappellent qu'il faut différencier les causes liées aux traitements, les effets liés au cancer et ceux liés à des facteurs modérateurs. Ils proposent un schéma modélisant ces différents facteurs.

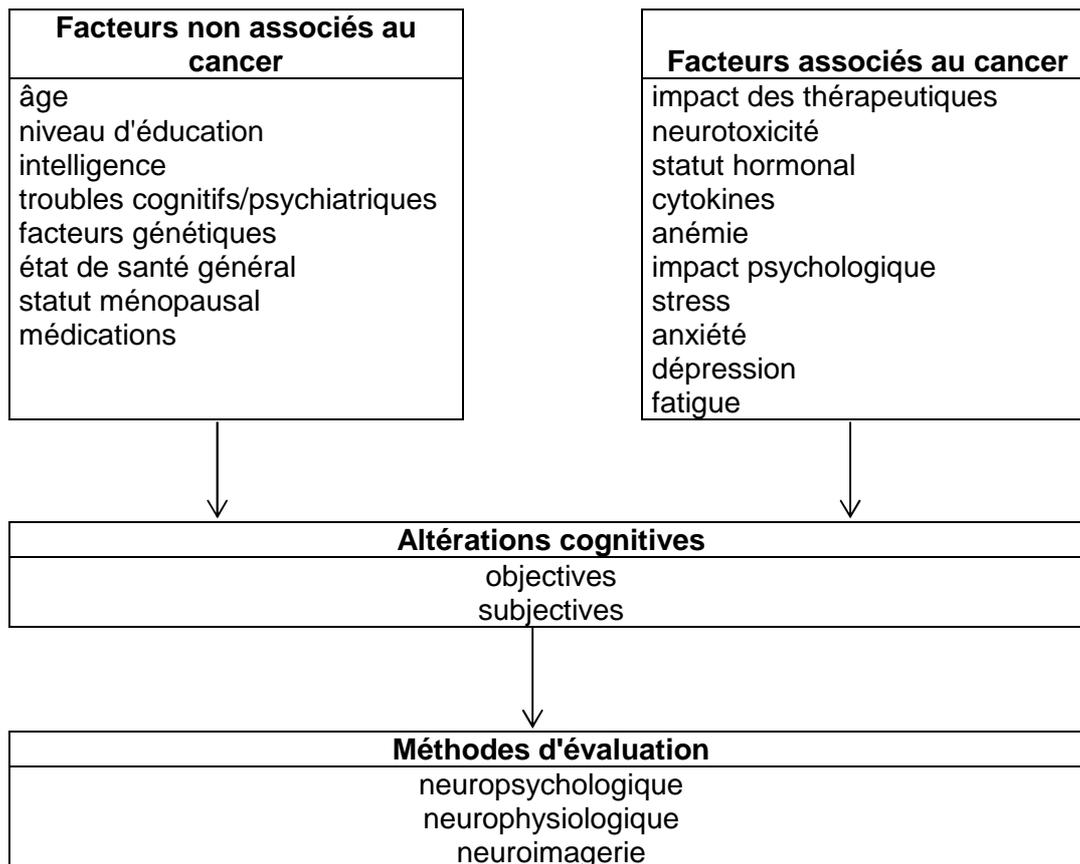


Figure 1 : Modèle conceptuel des facteurs pouvant générer des altérations cognitives chez les patientes atteintes d'une affection cancéreuse du sein. (Vandenbossche & coll., 2009, p242)

2.1 Les aspects psychologiques

55% de patientes seraient après l'annonce du diagnostic et avant le traitement par chimiothérapie en détresse psychologique. Elles seraient 62% dans le cas de traitement local. Les aspects psychologiques impactent les performances cognitives, il faudrait donc en tenir compte lors des évaluations (Jenkins & coll. cités par Vardy & Tannock, 2007).

Le stress provoqué par le diagnostic du cancer serait un facteur contribuant aux troubles cognitifs (Minisini & coll., 2004). Joly (2013) corrobore cette hypothèse. Hermelink et coll. (cités par Seigers & Fardell, 2011) citent également la détresse émotionnelle comme facteur éventuellement responsable des troubles cognitifs. Selon Janelsins et coll. (2011), les altérations cognitives peuvent être confondues avec d'autres effets associés aux traitements, comme la dépression, l'anxiété ou la fatigue. Pour Lai et coll. (2009), la dépression et l'anxiété peuvent être fortement associées aux difficultés de mémoires perçues subjectivement. Cependant, les fonctions cognitives, la qualité de vie et la détresse psychologique n'ont pas été corrélées entre elles (Jenkins & coll. cités par Vardy & Tannock, 2007).

2.2 La fatigue

La fatigue est un symptôme sérieux et le plus constant durant toute la durée du traitement (Vandenbossche & coll., 2009). Elle serait présente chez 75 à 95% des patientes (Vardy & Tannock, 2007), et dans certains cas pourrait dépasser la période de traitement. L'étude de Goedendorp, Knoop, Gielissen, Verhagen et Bleijenberg (2014) a montré que 22% des patients ressentaient de la fatigue dans la première année suivant la chimiothérapie. La fatigue présente pendant le traitement pourrait se poursuivre au-delà

chez 16 à 38% de patients. Cependant, le fonctionnement cognitif évalué par les tests neuropsychologiques ne serait pas, selon les chercheurs, en rapport avec la fatigue.

L'origine de la fatigue est multifactorielle, et le degré dépendrait de la dose des médicaments. Elle pourrait entraîner des dérégulations de l'humeur et une dépression (Nelson & Suls, 2013).

IV Les altérations cognitives modérées

Les troubles chimio-induits sont le plus souvent subtils, et le degré faible des altérations pose le problème de leur détection par les tests. Souvent, les troubles cognitifs subtils sont invisibles, seule la personne concernée peut les discerner. Les outils de mesures traditionnels en neuropsychologie ne seraient pas suffisamment sensibles pour détecter ce niveau d'atteinte, et ceci plus spécifiquement pour les fonctions exécutives. Même si les études utilisent des outils d'évaluation neuropsychologique normés, il y aurait un facteur de sous-évaluation des troubles que Nelson et Suls (2013) expliquent par le fait que la plupart des patients qui ont participé à l'étude avaient un haut niveau d'éducation. Jansen et coll. (2005) s'accordent avec ce constat, et ajoutent que le délai est un facteur important, car il y a une variabilité importante de trouble selon le temps écoulé depuis la fin du traitement (entre 0 et 10 ans). En 2001, Janelsins et coll. faisaient remarquer que les troubles sont difficilement détectés du fait de la réserve cognitive intervenant dans les stratégies compensatoires.

Pour McDougall et coll. (2014), les résultats à long terme, sur le plan cognitif et de la dépression, ne diffèrent pas des sujets sains, même si les patients ont connu une diminution de la santé mentale.

1 Plainte subjective versus déficit objectif

Après le traitement systémique, les patients se plaignent d'un fonctionnement cognitif bien en-dessous de leur fonctionnement habituel. Des études longitudinales montrent que la plainte subjective n'est pas en corrélation avec les tests objectifs; le plus souvent la perception du trouble est plus importante que la diminution des performances aux tests. En revanche, il y aurait un lien fort entre l'altération perçue et l'état émotionnel, l'anxiété et la dépression (Nelson & Suls, 2013, Castellon & coll. cités par McDougall, 2014). Selon Ganz et coll. (2013), cette dissociation pourrait résulter du manque de sensibilité des auto-questionnaires et des tests.

Pour Collins (2010), la plainte subjective du patient peut être le meilleur marqueur précoce d'un trouble cognitif, de même que pour Lai et coll. (2009) la perception subjective d'un fonctionnement cognitif diminué est indépendante des résultats en neuroimagerie fonctionnelle et structurelle, et peut précéder les altérations plus manifestes.

2 Les moyens d'investigation

Les outils pour établir le lien entre le déficit cognitif et le traitement dont disposent actuellement les chercheurs sont les études sur animaux, la neuro-imagerie et les évaluations comportementales (neuropsychologiques). Selon Joly (2013), les modèles animaux et l'imagerie fonctionnelle permettront de mieux comprendre les mécanismes des troubles cognitifs chimio-induits.

2.1 Les études animales

Le modèle animal permet de démontrer l'impact direct d'une chimiothérapie choisie. Les études montrent une augmentation de la mort cellulaire des cellules souches neurales dans l'hippocampe et dans la zone sous-ventriculaire (Castel, 2010). Chez la

souris, il y aurait une altération de la mémoire et des apprentissages dépendant de l'hippocampe et des lobes frontaux, structures particulièrement vulnérables aux traitements, et une modification de la substance blanche (Koppelmans & coll., 2013). Le cancer lui-même pourrait être à l'origine d'une diminution de la prolifération des cellules hippocampiques (Seigers & coll. cités par Seigers & Fardell 2011).

Sur la base des expérimentations animales et la neuroimagerie, McNeil (2012) et Wefel et coll. (2011) confirment l'hypothèse selon laquelle la chimiothérapie serait responsable des modifications cérébrales.

2.2 Les évaluations physiologiques par neuroimagerie

La neuroimagerie apporte des données précieuses dans la compréhension des mécanismes des troubles cognitifs chimio-induits. IRM (imagerie par résonance magnétique), EEG (électroencéphalographie), EMG (électromyogramme), PET (tomographie par émission de positons), IRM-f (IRM fonctionnelle) permettent l'observation des changements structurels et fonctionnels chez les patients. Selon Collins (2010), les nouvelles technologies, comme par exemple l'IRM fonctionnelle, peuvent être plus sensibles aux troubles cognitifs légers qui affectent négativement les patients avec une réserve cognitive élevée.

2.2.1 Les changements structurels

En 2013, Koppelmans et coll. ont conclu que la chimiothérapie était en lien avec des altérations structurelles du cerveau (réduction globale et focale de la matière blanche, réduction de la substance grise), corroborées par des altérations de l'activité cérébrale pendant des tâches cognitives, entraînant des troubles cognitifs légers à long terme. D'autres chercheurs ont rapporté des modifications morphologiques et fonctionnelles, avec une réduction en volume de matière cérébrale (Kaiser, Bledowski & Dietrich, 2014 ; Yoshikawa, Matsuoka, Inagaki & coll. cités dans Nelson & Suls, 2013). Monje et Dietrich (2012) voient la principale responsabilité des altérations neurocognitives dans l'altération de l'hippocampe qui donne lieu à la neurogenèse, et dans la réduction de la matière blanche sous-corticale. Le profil du fonctionnement altéré correspondrait à celui des sujets avec des anomalies sous-corticales (Silverman & coll. cités par Vardy & Tannock, 2007).

McDonald, Conroy, Ahles, West et Saykin (cités par Nelson & Suls, 2013) ont révélé des réductions en volume des structures cérébrales dans le cortex frontal et dans la matière blanche. Il y aurait une diminution de la matière grise seulement un mois après la fin de la chimiothérapie, et un recouvrement partiel au bout de 12 mois. Le PMRS (Proton Magnetic Resonance Spectroscopy) permet de déterminer si les changements relèvent d'une inflammation ou d'une mort neurale irréversible, ce qui a des implications sur les possibilités de récupération.

2.2.2 Les changements fonctionnels

L'imagerie fonctionnelle, PET ou IRM-f, permet l'observation du fonctionnement cérébral pendant des tâches, ce qui apparaît comme central dans les études sur les impacts de la chimiothérapie. Cependant, l'EEG et l'ERP (Event Related Potentials, potentiels évoqués en français), qui permettent une analyse plus fine des processus cognitifs, sont encore peu utilisés dans la recherche sur les troubles chimio-induits (Kaiser, 2014). Bledowski (cité par Kaiser & coll., 2014) a trouvé une modification des P300, alors que ces derniers sont présents dans les tâches requérant l'attention et la mémoire, et sont considérés comme marqueurs des altérations neurologiques et mentales (Linden & Polich cités par Kaiser & coll., 2014). Ceci ouvre l'hypothèse d'une réduction persistante de la vitesse de traitement.

McDonald et coll. (cités par Chen & coll., 2013) ont pu mettre en évidence une diminution de l'activité frontale au cours des tâches de mémoire un mois après le

traitement, Kaiser et coll. (2014) ont conclu des modifications dans le cortex frontal et des zones intervenant dans les tâches exécutives, mnésiques et attentionnelles. Silverman et coll. (cités par Vardy & Tannock, 2007) a enregistré une activation atypique chez les patientes lors d'une tâche mnésique. Tandis que les sujets sains activent le lobe pariétal et le cortex visuel primaire, les patientes activent davantage le lobe pré-frontal et le cervelet.

2.3 Les évaluations comportementales

Les évaluations réalisées à ce jour ont appliqué une démarche neuropsychologique et ont visé tous les domaines de la cognition, dont le langage et la mémoire. La majorité de ces études ont été réalisées auprès de femmes avec cancer du sein.

2.3.1 L'évaluation du langage

Une des plaintes des patientes porte sur le langage. Pour évaluer le déficit sur le plan langagier, les outils le plus fréquemment utilisés par les chercheurs sont :

- ✓ le sous-test vocabulaire issu de la WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale),
- ✓ le test de dénomination de Boston,
- ✓ le test de fluences verbales COWA (Controlled Oral Word Association test)
- ✓ le test de troubles cognitifs HSCS (High Sensitivity Cognitive Screen), test de première intention pour la détection d'états démentiels

2.3.2 L'évaluation neuropsychologique

Les altérations cognitives révélées par les tests neuropsychologiques correspondraient aux modifications de la matière grise (Ganz & coll., 2013). Selon Janelsins et coll. (2011), il s'agirait des réductions anatomiques dans les lobes frontaux et temporaux.

Dans le but d'objectiver ces altérations, les neuropsychologues ont recours à de nombreux outils. Selon le domaine cognitif visé, les tests le plus fréquemment utilisés sont : TMT-a (Trail Making Test) pour l'attention, Grober et Buschke ou 15 mots de Rey pour la mémoire, TMT-b ou le Stroop test pour les fonctions exécutives, le sous-test code de la WAIS ou TMT-a pour la vitesse de traitement, la copie de la figure de Rey pour les capacités spatiales. Cependant, les outils neuropsychologiques auraient des limites, selon Joly (2013) ils poseraient des problèmes méthodologiques avec un niveau de sensibilité peu élevé.

Les investigations futures, selon Chen et coll. (2013), devront étudier les mécanismes responsables des altérations plus directement, en combinant l'imagerie cérébrale structurale avec les évaluations neuropsychologiques.

2.4 Les questionnaires d'auto-évaluation

De nombreux questionnaires destinés aux patients atteints d'une affection cancéreuse ont été développés. Ils peuvent être spécifiquement destinés aux patients avec un type de cancer (par exemple FACT-Br pour le cancer du cerveau ou FACT-C pour le cancer colorectal), ou viser un traitement spécifique (par exemple FACT-Taxane destiné aux patients ayant reçu le traitement par taxanes).

2.4.1 L'évaluation de la qualité de vie

L'état de « chemobrain » impacte la qualité de vie des patients. Les outils utilisés pour apprécier la perception de la qualité de vie du point de vue cognitif ou social sont les auto-questionnaires. Ces derniers détectent les nuances dans le fonctionnement de la personne, et pourraient éventuellement, selon Nelson et Suls (2013), prédire les évolutions structurelles et fonctionnelles.

L'auto-questionnaire FACT-Cog (Functional Assessment of Cancer Therapy – COGNITIVE function) fait partie des outils d'évaluation dont l'objectif est de mesurer les symptômes liés à la chimiothérapie, il permet de connaître l'étendue des difficultés que rencontrent les patients après la chimiothérapie dans la vie quotidienne. Il est actuellement préconisé par l'ICCTF (International Cognition and Cancer Taskforce).

Actuellement, des travaux en cours collectent des données en neuropsychologie. Les données issues du questionnaire FACT-Cog permettraient de savoir s'il y a effectivement une corrélation ou une prédictibilité entre la perception de son état cognitif et les changements cérébraux fonctionnels ou structurels. Les tests neuropsychologiques et auto-questionnaires peuvent être considérés comme des sources de données indépendantes (Nelson & Suls, 2013).

3 La ligne de base dans les troubles cognitifs subtils

L'établissement de la ligne de base en oncologie fait partie d'une méthodologie non seulement courante en dehors de la France, mais aussi recommandée par les experts réunis au sein du groupe d'experts de l'ICCTF (Vardy, 2011). La ligne de base serait effectuée après la chirurgie lorsque la patiente se trouve plus rassurée à la suite de l'exérèse de la tumeur, et avant la chimiothérapie.

Des chercheurs s'accordent sur la nécessité de disposer d'une ligne de base et considèrent son absence comme une limitation importante aux études (Chen & coll. 2013, Minisini & coll. 2004, Wefel & coll. 2004, Collins 2010) Selon Wefel et coll., (2004), les résultats des études qui concluent que les performances des patientes dans la norme sont « douteux ». Les troubles cognitifs sont multifactoriels et apparaissent avant l'administration de la chimiothérapie ; ce serait précisément la ligne de base qui permet de mesurer les modifications attribuables uniquement au traitement systémique.

Selon Collins (2010) la présence des examinateurs pour une évaluation en vue d'une ligne de base serait perçue par les patients comme intrusive ; cependant, il s'agirait de l'unique façon de mesurer les performances cognitives avant et après le traitement.

4 L'hypothèse compensatoire

Les troubles cognitifs chimio-induits sont difficiles à détecter. Il est possible que les patients recourent à des stratégies de compensation pour pallier les troubles cognitifs. Dans ce cas, c'est le facteur de réserve cognitive qui interviendrait (Janelsins & coll., 2011). Comme disent Wefel et coll. (2004, p473) : « Les effets de traitement ne peuvent être visibles que lorsque le système cognitif a été suffisamment sous stress pour dévoiler les dysfonctionnements et déborder les mécanismes de compensation potentiels. » Nelson et Suls (2013) proposent l'hypothèse d'une surcompensation (« overcompensation ») chez les patients qui doivent fournir des efforts supplémentaires pour arriver au niveau de la normalité.

Les découvertes en neuroimagerie sur l'activation cérébrale et l'hypothèse compensatoire pourraient contribuer à préciser les troubles cognitifs (Wefel & coll., 2004, Janelsins & coll. 2011). La neuroimagerie fonctionnelle a mis en évidence des patterns d'activation différents chez les patients après la chimiothérapie. Selon Kaiser et coll. (2014), la suractivation correspondrait aux stratégies compensatoires et la sous-activation à une faible mobilisation des zones concernées. Cette proposition est corroborée par Collins (2010) selon laquelle les activations cérébrales plus diffuses témoigneraient des compensations.

V La neurobiologie du langage

Afin de comprendre les mécanismes par lesquels les drogues peuvent altérer les fonctions cognitives, il convient de préciser les bases neurobiologiques, ainsi que d'établir les liens entre la mémoire et le langage.

Les plaintes cognitives consécutives à la chimiothérapie seraient probablement le reflet d'un dysfonctionnement cérébral sous-jacent (Ganz & coll., 2013). Sur le plan neurologique, les atteintes chimio-induites seraient localisables dans les régions frontales subcorticales, ce qui a pour conséquence l'altération de la mémoire, de la capacité d'apprentissage, de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives (Wefel & coll., 2011).

1 La mémoire

Pour évoquer la complexité du système de la mémoire, A. Dumont postule que cette dernière serait « distribuée dans l'ensemble du système sous forme de réseaux connectés entre eux » (Dumont 2010, p8).

L'imagerie cérébrale soulève la question du rôle de l'hippocampe et du cortex préfrontal dans les fonctions mnésiques. L'hippocampe semble jouer un rôle fondamental dans les processus de mémorisation. C'est par là que passent les informations nouvelles, et c'est là qu'elles sont stockées avant d'être dirigées vers le cortex pour une mémorisation durable. L'hippocampe faisant partie du système limbique, centre des émotions, permet aux souvenirs de se charger d'affectivité (Dumont, 2010). Selon Vardy et coll. (cités par Chen & coll., 2013), les méthodes neuropsychologiques permettraient d'associer indirectement le système limbique et les mécanismes potentiels responsables des altérations.

2 Le langage

Le « centre de formation des mots et des phrases », (Damasio cité par Rondal & Seron, 2003, p19) serait la zone péri-sylvienne responsable des traitements complexes et volontaires ; les mots isolés seraient pris en charge de manière automatique par le réseau sylvien (Bottini et coll. cité par Rondal & Seron, 2003, p38).

Selon Rondal et Seron (2003, p20), la question de savoir si les structures grises sous-corticales ont un rôle propre dans le langage n'est pas encore résolue. Cependant, des études réalisées dans les années 1980 ont mis en évidence des corrélations anatomo-cliniques entre les troubles du langage et les lésions purement sous-corticales. L'étude des patients aphasiques a apporté des éléments concernant l'impact des lésions de structures anatomiques sous-corticales. Cependant, ces études n'ont pas répondu à la question posée par Rondal et Seron (2003) « l'aphasie est la conséquence de l'altération de mécanismes propres aux structures grises profondes ou seulement la manifestation à distance d'une perturbation fonctionnelle des aires corticales hémisphériques gauches » (Rondal & Seron, 2003, p22).

3 Les liens entre la mémoire et le langage

« Toute épreuve de langage oral ou écrit fait intervenir les capacités mnésiques » (Dumont, 2010, p25). Le lien entre la mémoire et le langage est aujourd'hui indéniable. Les études qui s'appuient sur le modèle de la mémoire de travail de Baddeley. Vallar et Baddeley (cités par Rondal & Seron, 2003) suggèrent que « la compréhension des phrases sémantiquement et syntaxiquement simples se ferait en temps réel, sans référence à la représentation du message en mémoire de travail. » La mémoire de travail serait utilisée pour des phrases complexes (phrases passives réversibles, relatives enchâssées, ...). Le sujet doit analyser syntaxiquement et sémantiquement l'énoncé et faire référence à « une représentation temporaire de la phrase localisée dans le magasin

phonologique », il doit garder en mémoire phonologique la phrase complexe pour la comprendre. Delage et Frauenfelder (2012) corroborent cette hypothèse, il y aurait un lien entre la mémoire de travail et la production et la compréhension de phrases complexes. Le traitement des phrases complexes et les performances syntaxiques dépendraient fortement des capacités de la mémoire de travail.

3.1 Les fonctions exécutives

Certains chercheurs considèrent que, dans les aphasies, ce sont plutôt les mécanismes non spécifiques, comme l'attention, qui donnent lieu aux troubles langagiers (Rondal & Seron, 2003). Selon Dumont (2010), les processus mnésiques sont corrélés aux processus attentionnels.

Les déficits de fonctions exécutives peuvent résulter, selon Chen et coll. (2013), du dysfonctionnement du réseau limbique. L'auteur a conduit une étude dont l'objectif a été d'investiguer les bases neurales des altérations cognitives chimio-induites chez des patientes avec cancer du sein. Les chercheurs ont choisi d'explorer les fonctions exécutives car elles ont un impact important sur la qualité de vie.

La recherche a mis en évidence les effets des traitements sur les zones fronto-sous-corticales (Vardy, Rourke & Tannock cités par Reid-Arndt 2010). Les résultats aux tests neuropsychologiques visant les fonctions exécutives corroborent les découvertes en neuroimagerie qui révèlent des altérations structurelles et fonctionnelles au niveau frontal et subcortical (Reid-Arndt 2010).

VI Quelles réponses apporter aux patientes ?

« Généralement, on ne croit pas les femmes avec le cancer du sein non métastatique lorsqu'elles rapportent le vécu d'un dysfonctionnement neurologique » (Wefel et coll., 2004, p472). Néanmoins, il y aurait une prise de conscience sur les effets des cancers en dehors du système nerveux central non métastatique. McNeil (2012) rejoint cet avis lorsqu'il fait remarquer que le nombre croissant d'études et de données sur le sujet témoigne de ces changements. Avant, les plaintes des patientes n'étaient pas prises au sérieux, car on pensait que les drogues ne pouvaient pas traverser la barrière hémato-céphalique. « Certains symptômes, comme la fatigue et les perturbations des fonctions cognitives, qui ont été jusqu'alors sous-estimées, sont encore très souvent rapportés par les patientes » (Joly 2013).

1 Mobilisation de la communauté scientifique

En 2006, les experts de différents pays ont fondé l'ICCTF, avec pour objectif de créer des recommandations méthodologiques de recherche et des guidelines dans le but d'augmenter l'homogénéité des méthodes. Ceci devrait faciliter les comparaisons entre les études et les méta-analyses. L'équipe est composée de neuropsychologues, de psychologues, d'oncologues, de soignants, d'experts en neuroimagerie et en génétique (Wefel & coll., 2011).

1.1 Les approches thérapeutiques

La prise en charge des troubles cognitifs est encore peu documentée en cancérologie (Joly, 2013). Afin de remédier aux effets secondaires des traitements, des produits pharmacologiques (ex. des psychostimulants) ont été testés. Cependant, ils n'ont pas fait leurs preuves et on se tourne actuellement vers des thérapies de remédiation cognitive. Des études de remédiation avec des grandes populations sont en cours. Les sessions visent le travail mnésique et de réflexion, les stratégies de compensation. L'objectif est de trouver les modèles de remédiation les plus efficaces. Des centres contre le cancer

entreprennent des essais thérapeutiques destinés aux patients avec « chemobrain », la plus répandue étant l'approche comportementale et cognitive (McNeil 2012).

Fergusson et coll. (cités par McDougall, 2014) ont mis en place un programme de remédiation cognitive, basé sur les thérapies comportementales et cognitives. Il s'agit de quatre séances mensuelles de 30 à 50 min chacune. Les patientes ont manifesté des améliorations significatives par rapport à la ligne de base en fonctions exécutives et verbales, la plainte cognitive et la qualité de vie. Cependant, selon McDougall et coll. (2014), l'état de connaissances actuel ne nous permet pas de savoir si la stimulation cognitive et mnésique permettra de diminuer les troubles cognitifs.

Les soignants infirmiers, quant à eux, estiment qu'ils n'ont pas encore suffisamment d'éléments pour aider les patients avec une plainte cognitive (Von Ah, Storey, Jansen & Allen, 2013). Ils se trouvent souvent démunis devant les patients avec des troubles cognitifs après le traitement (McDougall & coll., 2014).

1.2 Où en est la France ?

En 2013, Joly (2013) a déclaré que les troubles des fonctions cognitives sont un domaine d'investigation nouveau et mal connu en cancérologie. Cependant, on assiste en France à la naissance de projets d'envergure, dont le plus grand est CANTO (pour CANcer TOxicities), une étude longitudinale qui s'inscrit dans un des axes du Plan Cancer 2 : la vie après le cancer. Il s'agit d'une étude de cohorte, 20 000 femmes traitées pour un cancer du sein seront suivies pendant 20 ans. Le projet conclura en 2020.

En cancérologie française, des services ont mis en place des séances d'évaluation et de remédiation, ainsi que des consultations mémoire. A Lyon, les patients bénéficient d'APA, Activité Physique Adaptée. Il s'agit de séances de remise en forme après la chimiothérapie qui ont lieu généralement deux fois par semaine pendant 2 mois, et se déroulent sur la journée. Elles sont orientées vers les fonctions physiologiques (kinésithérapie, gymnastique, taïchi). Certains groupes proposent des activités créatives ce qui donne l'occasion aux femmes de se retrouver entre elles pour discuter de leur parcours et leurs expériences. Un autre exemple est celui de l'Institut G. Roussy à Villejuif en région parisienne où une consultation mémoire a été mise en place dans le service oncologique. Cette démarche faisait suite à une plainte mnésique des patientes traitées par chimiothérapie. La consultation dure en moyenne une heure, et elle comprend l'évaluation des capacités mnésiques, attentionnelles, frontales et l'état émotionnel (Léger, 2010).

Chapitre II

PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES

I Problématique

Le traitement par la chimiothérapie entraînerait de multiples troubles cognitifs qui sont généralement subtils et se prolongent dans le temps. Des chercheurs parlent d'une « constellation de troubles cognitifs », les domaines concernés seraient les fonctions exécutives, la vitesse de traitement, la mémoire (verbale et visuelle), l'attention, les fonctions visuo-spatiales, le fonctionnement psychomoteur et le langage. Ces altérations seraient attribuables aux traitements neurotoxiques qui atteignent le système nerveux central et entraînent des altérations cérébrales structurelles et fonctionnelles.

Actuellement, les mécanismes responsables des troubles chimio-induits sont encore insuffisamment élucidés, de nombreuses recherches sont en cours afin de mieux comprendre leurs fondements. Sur le plan clinique, certaines structures médicales prennent en compte ces troubles particuliers et proposent des évaluations et des séances de remédiation. Cependant, la tendance actuelle est encore à la banalisation de la plainte.

II Hypothèses

1 Hypothèse générale

Les traitements neurotoxiques par chimiothérapie entraînent la diminution des fonctions cognitives et mènent à un déficit le plus souvent subtil dans les mois suivant le traitement. La population de patientes, qui ont reçu un traitement TC 4 (Taxotère® de la famille docetaxel, cyclophosphamide) ou TAC 6 (Taxotère® de la famille docetaxel, Adriamycine® de la famille doxorubicine, cyclophosphamide) six mois en moyenne auparavant, devraient obtenir des résultats légèrement inférieurs à la norme aux tests de mémoire et de langage. Ces deux fonctions hautement complexes entretiennent des liens étroits, et toutes deux subissent l'impact négatif des traitements.

Ainsi, nous faisons l'hypothèse que les patientes présenteront des altérations sur les plans du langage et de la mémoire. Sur le plan langagier, elles seront susceptibles d'avoir des difficultés de compréhension des informations grammaticales dans des phrases isolées ainsi que de fluidité verbale catégorielle et phonologique. Sur le plan mnésique, les patientes pourront présenter des difficultés de mémoire verbale à court terme, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique. Ces deux fonctions cognitives complexes de haut niveau, langage et mémoire, sont interagissent fortement avec des fonctions exécutives qui seraient également déficitaires après un traitement par chimiothérapie et interviendraient dans les traitements cognitifs.

Après un traitement par chimiothérapie, les patientes auront une plainte au sujet de leur fonctionnement cognitif, et leur perception des altérations sera plus importante que ce qui pourra être objectivé par les tests. La fatigue est fréquente après la chimiothérapie, et même si elle a le pouvoir d'influer sur les fonctions cognitives, elle n'explique pas à elle seule les altérations cognitives.

2 Hypothèses opérationnelles

Sur la base de notre hypothèse générale, nous avons postulé les hypothèses opérationnelles suivantes :

2.1 Hypothèse n°1

Les patientes présenteront des difficultés de traitement syntaxique fin qui seront révélées par des résultats abaissés sur la tâche de compréhension syntaxique des informations grammaticales dans des phrases isolées (batterie Grémots). Leurs scores de

bonnes réponses ou temps de réponses seront en-dessous de la moyenne (inférieurs au centile 25) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.2 Hypothèse n°2

Les patientes présenteront un dysfonctionnement exécutif avec une atteinte de la flexibilité mentale qui sera révélé par un score abaissé sur la tâche de fluences verbales catégorielles alternées (le Set test d'Isaac). Les résultats se situeront en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.3 Hypothèse n°3

Les patientes présenteront un manque du mot qui sera révélé par un score abaissé sur la tâche de fluences verbales phonologiques (les fluences de Cardebat). Les résultats se situeront en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.4 Hypothèse n°4

Les patientes présenteront un déficit de la mémoire verbale à court terme qui sera révélé par un score abaissé sur la tâche de répétition de chiffres dans l'ordre entendu (l'empan endroit). Les résultats se situeront en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.5 Hypothèse n°5

Les patientes présenteront un déficit de la mémoire verbale de travail qui sera révélé par un score abaissé sur la tâche de répétition de chiffres dans l'ordre inverse (l'empan envers). Les résultats se situeront en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.6 Hypothèse n°6

Les patientes présenteront un déficit de la mémoire verbale épisodique qui sera révélé par un score abaissé sur la tâche de rappels libre et différé (L'histoire du lion de Barbizet). Les résultats se situeront en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.7 Hypothèse n°7

Les patientes auront une plainte du fonctionnement cognitif plus importante que les résultats aux tests normalisés de langage et de mémoire, et les réponses à l'auto-questionnaire Fact-Cog V3 révéleront cette plainte.

2.8 Hypothèse n°8

La patientes présenteront de la fatigue physique après la chimiothérapie, cependant elle ne sera pas corrélée aux résultats des tests de langage et de mémoire.

Chapitre III
PARTIE EXPERIMENTATION

I Méthode

1 Population

L'étude a été réalisée auprès de 12 femmes qui ont eu précédemment un cancer du sein primaire non métastatique et qui étaient au moment de l'expérimentation en phase de rémission. Il s'agit des patientes qui ont été soignées et traitées à l'Hôpital Lyon Sud, et y continuaient leur suivi régulier.

Le groupe des patientes était homogène sur le plan des médicaments administrés. Il s'agit d'un paramètre important pour la constitution d'un groupe permettant des comparaisons interindividuelles. Toutes les patientes avaient reçu un traitement identique (TC4 ou TAC6). Ce protocole a été choisi par l'équipe médicale, car il représente le traitement le plus fréquent du cancer du sein.

Le critère de délai depuis la fin du traitement a été appliqué avec un maximum de rigueur, le temps écoulé depuis la dernière cure était en moyenne de 6,3 mois. Selon Jim et coll. (2012), ce délai devrait être au minimum de 6 mois pour éliminer les effets aigus de la chimiothérapie. Au bout de 12 mois, on observe un recouvrement partiel (McDonald & coll. cités par Nelson & Suls, 2013). Par conséquent, le timing des évaluations devient très important. Nous avons souhaité situer notre étude entre ces deux moments afin que les effets de la chimiothérapie soient encore mesurables avec nos outils d'évaluation, sans que les effets tels la dépression et de la fatigue n'interfèrent de manière importante dans les capacités cognitives.

Ce délai convenait également au contexte de l'expérimentation. Si six mois était le minimum, il ne fallait pas s'éloigner de cette limite car après quelques mois les patientes ont tendance à transférer le suivi médical vers leur lieu de domicile et ne viennent plus à l'hôpital où elles ont reçu les traitements d'origine.

En accord avec l'équipe de recherche clinique en oncologie à l'Hôpital Lyon Sud, nous avons réalisé la sélection des patientes dans la base de données des dossiers médicaux de l'hôpital. Au total, nous avons sélectionné 30 patientes qui correspondaient aux critères d'inclusion concernant le type de médicament et le délai depuis la fin du traitement. Nous leur avons adressé un courrier personnalisé dans lequel nous leur avons proposé de participer à l'étude (Annexe 1 : Courrier d'accompagnement aux patientes). Nous avons joint au courrier une notice explicative de l'étude. (cf. Annexe 2 : La notice d'information aux patients), le consentement éclairé (cf. Annexe 3 : Fiche de consentement) ainsi qu'une enveloppe de retour timbrée à destination de l'unité de Recherche clinique à l'Hôpital Lyon Sud. Au total, nous avons recruté 12 patientes, dont une nous a été adressée par un médecin oncologue. Aucune patiente n'a reçu de rémunération.

Les patientes étaient âgées de 28 à 69 ans. Toutes avaient un niveau minimum de baccalauréat, le nombre d'années d'études post-bac était de 3,8 ans. Le minimum de formation était donc le bac, et le maximum 10 ans après le bac. Les patientes étaient de langue maternelle française, et 11 d'entre elles étaient en arrêt maladie au moment de l'expérimentation, avec pour certaines un projet de reprise prochaine de travail.

Tableau 1: Récapitulatif des caractéristiques de la population des 12 patientes

	<i>N</i> = 12	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age		51,8	12,5	28	69
Nb. d'années d'études post-bac		3,8	3	0	10
Délais depuis la fin de la chimiothérapie		6,3	1,8	4	10

Les critères d'exclusion ont été les suivants : antécédents de trouble du langage oral ou écrit, antécédents neurologiques (traumatisme crânien, AVC, coma), déficit sensoriel auditif ou visuel non corrigé pouvant entraver le bon déroulement des évaluations.

La présente étude, conduite au sein de l'hôpital auprès des patientes ayant eu un cancer du sein, a nécessité une consultation du CPP (Comité de Protection des Personnes). Nous lui avons soumis le dossier de l'étude qui a été considérée comme non-interventionnelle. (Annexe 4 : Réponse du CPP). Nous avons obtenu l'accord de l'équipe du service d'oncologie médicale. Le consentement éclairé des patientes a été la condition indispensable à la réalisation des entretiens.

Pour certaines épreuves, nous n'avons pas inclus les résultats de toutes les patientes si le test proposé ne disposait pas de l'étalonnage correspondant à l'âge. Ainsi, l'épreuve de compréhension syntaxique (Grémots) a été analysée pour 11 patientes et le Set test pour 8 patientes. En revanche, toutes les patientes ont passé les mêmes épreuves dans le même ordre tel qu'il est décrit dans le protocole, y compris les épreuves qui n'ont pas été incluses dans les résultats.

2 Matériel

Le matériel utilisé dans la recherche des troubles cognitifs chimio-induits est issu des outils d'évaluation dans trois disciplines : orthophonie, neuropsychologie et médecine. Au total, quatre domaines ont été évalués avec des outils standardisés et normalisés : compréhension morpho-syntaxique, fluences verbales phonologiques et catégorielles alternées (Set test), mémoire à court terme et de travail, et enfin la mémoire épisodique.

L'évaluation a été complétée par un auto-questionnaire de plainte cognitive.

Le degré de fatigue a été mesuré avec l'échelle d'auto-évaluation de la fatigue Pichot afin de détecter d'éventuelles interférences avec les capacités cognitives.

2.1 Tâche de compréhension morpho-syntaxique

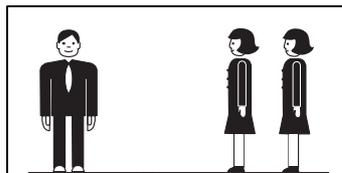
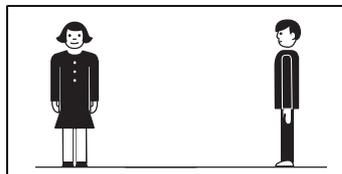
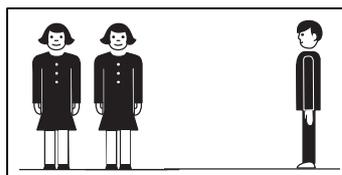
La tâche de compréhension syntaxique sollicite les fonctions d'analyse syntaxique, d'accès à la représentation lexico-sémantique du verbe, l'assignation des rôles thématiques et les fonctions exécutives, dont la mémoire à court terme, l'attention et la flexibilité mentale.

L'épreuve de compréhension syntaxique est issue de la batterie informatisée Grémots (GRECO, sous presse) destinée aux patients présentant des difficultés langagières dans le cadre de pathologies neurologiques dégénératives débutantes (aphasies progressives primaires, maladie d'Alzheimer,...).

L'évaluation de la compréhension syntaxique repose sur le paradigme d'appariement phrase / image. L'épreuve est composée de vingt-quatre items, il s'agit de phrases actives, clivées sujet, clivées objet, clivées inversées et de phrases pronominales.

L'examineur donne la consigne suivante : « Je vais vous présenter des dessins. Montrez-moi le dessin qui correspond à la phrase que je vais vous lire et qui est écrite en bas. Vous aurez trois exemples. »

Les résultats sont de deux natures : le score (nombre de bonnes réponses) et le temps (durée de passation pour les 24 items). Ils sont collectés informatiquement, l'examineur appuie sur la touche « o » du clavier de l'ordinateur si la réponse est correcte, et sur « n » si elle est erronée. Un point est automatiquement attribué pour une bonne réponse. Le logiciel permet l'édition d'une fiche détaillée après la passation pour l'analyse des résultats.



Ce sont les filles que le garçon regarde

Figure 2 : Exemple d'item de l'épreuve de compréhension syntaxique de la batterie Grémots

Dans cette épreuve, nous nous attendons à ce que la variable dépendante, c'est-à-dire les résultats en scores et en temps, soient en-dessous de la moyenne (inférieurs au centile 25) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.2 Tâche de fluences catégorielles alternées et phonologiques

Les fluences verbales permettent d'évaluer l'intégrité du stock lexical ainsi que les stratégies de récupération des mots en mémoire à long terme (Gierski & Ergis, 2004).

Les fluences sémantiques seraient, selon Gierski et Ergis (2004), dépendantes surtout du lobe temporal, tandis que les performances dans les tâches de fluences littérales seraient plus dépendantes du lobe frontal. Cependant, cette dichotomie ne suffit pas pour rendre compte de la complexité des processus. Sont impliqués, dans ces tâches, les capacités de regroupement par catégorie sémantique et de changement de sous-catégorie. Le regroupement par catégorie serait dépendant des traitements temporeux avec l'implication de la mémoire verbale sémantique et le lexique phonologique. Le passage à une nouvelle catégorie serait dépendant des traitements frontaux et impliquerait la flexibilité mentale.

Pour évaluer la disponibilité du mot, nous avons utilisé le paradigme d'évocation lexicale sur consigne verbale. Sur le plan matériel, l'évaluation a nécessité l'utilisation d'un chronomètre, et les réponses ont été enregistrées sur un dictaphone pour une analyse ultérieure.

Le nombre total de réponses obtenues, après soustraction des erreurs, était attendu en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.2.1 Tâches de fluences catégorielles alternées

La réalisation de tâches de fluidité verbale catégorielle requiert diverses compétences cognitives, dont l'activation du lexique phonologique, du stock sémantique et les fonctions exécutives (flexibilité mentale).

Notre protocole inclut le Set test (Thomas-Antérion, Honoré, Cougny, Grosmaître & Laurent, 2001) pour évaluer les fluences catégorielles alternées. L'examineur a donné à

la patiente la consigne suivante : « Vous allez devoir me dire le plus de mots que vous connaissez, dans la catégorie que je vais vous donner et ceci en 15 secondes, sans noms de la même famille, et sans répétitions.... Par exemple pour la catégorie des Fleurs, vous pouvez me dire Rose, Dahlia, Violette ... et là, au bout de 15 secondes, pendant que vous me dites les fleurs, je vous dis par exemple "prénoms" et vous, vous changez aussitôt, vous me dites des prénoms Pierre, Isabelle Vous avez bien compris ? »

2.2.2 Tâches de fluences phonologiques

L'évocation verbale phonologique fait appel principalement au lexique phonologique de sortie et bénéficie d'une régulation par les fonctions exécutives pour la mise en place des stratégies de recherche.

Nous avons utilisé le test des fluences en « P, R et V » normalisé par Cardebat, Doyon, Puel, Goulet et Joannette (1990). L'examineur a donné à la patiente la consigne suivante : « Vous allez devoir me dire le plus de mots français possible, soit des noms, soit des verbes, soit des adjectifs, etc... qui commencent par la lettre que je vais vous donner et ceci en deux minutes. Ne dites pas des mots de la même famille, des noms propres et ne vous répétez pas. Par exemple avec la lettre L, vous pouvez dire Lune, Laver, Laborieuse, ...Vous avez bien compris ? »

2.3 Evaluation de la mémoire verbale à court terme et de travail

Nous avons évalué la mémoire verbale avec le paradigme de répétition de chiffres, à l'endroit pour la mémoire à court terme et à l'envers pour la mémoire de travail (Grégoire J. & Van Der Linden M., 1997). La consigne a été : « Je vais vous dire des séries de chiffres que vous allez répéter après moi. » et « Et maintenant, je vais vous dire des séries de chiffres que vous allez dire à l'envers. » Les chiffres ont été énoncés au rythme d'un par seconde.

Le résultat obtenu (l'empan endroit et envers), était attendu en-dessous de la moyenne (inférieur à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.4 Evaluation de la mémoire épisodique

La mémoire épisodique est la mémoire des événements autobiographiques, inscrits dans le temps et dans l'espace. Ces représentations dépendent du degré de l'émotion et d'attention au moment de l'encodage (Dumont, 2010). Nous l'avons testée avec l'épreuve « Histoire du lion » (Croisile, 2008). L'encodage se trouve ici renforcé par la valeur émotionnelle de l'histoire ; il s'agit d'une histoire concrète très imageable. L'épreuve requière des capacités mnésiques verbales, ainsi que de structuration et d'organisation du matériel complexe.

Avant la lecture à haute voix de l'histoire par l'examineur, ce dernier a donné la consigne suivante : « Je vais vous lire une histoire longue, son but est d'évaluer la mémoire. Ensuite, je ne vous demanderai pas de répéter l'histoire mot à mot, mais de retrouver la trame générale de l'histoire et, si possible, le maximum de détails. »

Deux rappels ont été demandés à la patiente : le rappel immédiat (de suite après la lecture), et le rappel différé (dix à quinze minutes plus tard). Pour ce dernier, nous avons intercalé deux tâches interférentes - l'échelle de fatigue Pichot et l'auto-questionnaire FACT-Cog V3.

Nous nous attendions à ce que les patientes obtiennent des résultats en-dessous de la moyenne (inférieur à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

2.5 Auto-évaluation de la plainte cognitive

La maladie et les traitements anticancéreux entraîneraient des troubles cognitifs, mais ce serait la plainte cognitive subjective qui serait plus importante. Pour apprécier si tel est

le cas chez nos patientes, nous leur avons soumis l'auto-questionnaire de plainte cognitive FACT-Cog V3 (FACIT, 2008, correspondance personnelle). Il s'agit d'un outil conçu spécifiquement à destination des patientes avec un cancer du sein et ayant reçu le traitement par chimiothérapie. Les questions sont regroupées en six domaines cognitifs et deux subtests (Cheung & Chan, 2015, correspondance personnelle).

Cet auto-questionnaire recouvre six domaines cognitifs :

- ✓ *Mémoire*
- ✓ *Fluences verbales*
- ✓ *Concentration*
- ✓ *Acuité mentale*
- ✓ *Résistance à l'interférence*
- ✓ *Capacité de multitâche*

Ainsi que deux subtests :

- ✓ *Visibilité du trouble par l'entourage*
- ✓ *Impact sur la qualité de vie*

La structure de l'auto-questionnaire de plainte cognitive FACT-Cog V3 avec la liste des questions regroupées par domaine est disponible dans l'Annexe 5.

Le FACT-Cog est un outil d'évaluation subjective des effets de l'altération cognitive sur la qualité de vie. Jusqu'à récemment, les cliniciens disposaient d'outils statistiques pour constater des variations dans les échelles proposées aux patients, mais n'avaient pas les moyens de déterminer si ces variations étaient cliniquement pertinentes ou si elles étaient dues au hasard.

Pour la première fois le MCID (minimal clinically important difference) a été déterminé par l'étude pilote de l'équipe singapourienne de Cheung et coll. (2015). Il s'agit d'un seuil à partir duquel la différence de résultats entre deux évaluations avec FACT-Cog V3 devient cliniquement pertinente et ainsi permet de valider la plainte subjective. Le MCID se situe entre 6,9 et 10,6 %. Concrètement, si une patiente obtient une diminution de scores entre T1 (ligne de base avant la chimiothérapie) et T2 (au moins 3 mois après la fin de la chimiothérapie) située dans la fourchette du MCID, sa plainte peut être considérée comme cliniquement pertinente.

L'étude singapourienne a été conduite auprès d'une cohorte de 220 femmes avec un cancer du sein. Une ligne de base a été réalisée avant l'administration de la chimiothérapie, ensuite une deuxième évaluation a eu lieu en moyenne 9,7 mois plus tard (minimum 3 et maximum 22 mois plus tard). Les résultats montrent que les patientes ont obtenu des scores supérieurs au seuil de MCID. Les chercheurs ont observé une diminution des scores au FACT-Cog V3 de 8,6% entre les deux évaluations à T1 et T2, par conséquent on peut conclure qu'elles présentent une plainte cognitive cliniquement pertinente.

Dans notre étude, les réponses fournies par les patientes ont été analysées en référence aux résultats obtenus par l'équipe de Cheung et coll. (2015).

En ce qui concerne notre plan expérimental, les patientes ont reçu le questionnaire en format papier qu'elles ont rempli en présence de l'examineur. Ce dernier a donné des encouragements pour continuer, sans influencer les réponses. La consigne donnée a été de répondre aux questions en fonction de ce que la patiente ressentait « en ce moment, depuis une semaine ». La cotation des résultats a consisté à attribuer entre 0 et 4 points à chaque question selon la réponse : 0 point – jamais, 1point - une fois par semaine, 2

points - 2 à 3 fois par semaine, 3 points - presque tous les jours, 4 points - plusieurs fois par jour.

2.6 L'échelle de fatigue

L'échelle de fatigue Pichot (Gardenas & coll., 2002) est un moyen d'évaluation subjective de la fatigue. Nous avons sélectionné ce matériel pour mettre en lien les résultats aux tests et le niveau de fatigue des patientes.

Cet outil comprend deux parties qui donnent lieu à deux valeurs recueillies : une échelle de 0 à 10 points pour évaluer le niveau de fatigue actuelle, et un questionnaire composé de 8 items auxquels on attribue 0 à 4 points. A notre connaissance, il n'existe pas de références fixes pour déterminer à partir de quel score on peut parler d'une fatigue objective. Par conséquent, nous avons choisi le seuil de 3 points sur l'échelle de fatigue Pichot comme limite de fatigue ordinaire. Cela signifie que les scores à l'échelle de 0 à 10, qui se situent entre 4 et 10, indiquent une fatigue importante qui pourrait potentiellement interférer dans les performances aux évaluations cognitives.

Tableau 2 : Récapitulatif du protocole expérimental dans l'ordre de passation

Domaines évalués	Epreuves utilisées	Source des épreuves
Mémoire verbale à court terme	Empan endroit	Grégoire & Van Der Linden
Mémoire verbale de travail	Empan envers	Grégoire & Van Der Linden
Compréhension morpho-syntaxique	Epreuve de compréhension syntaxique	Grémots (sous presse)
Fluences verbales	Tâches de fluences phonologiques en P, R et V	Fluences de Cardebat
	Tâches de fluences catégorielles	Set test d'Isaac
Mémoire verbale épisodique	Rappels immédiat d'une histoire entendue	Histoire du lion de Barbizet
Echelle de fatigue	échelle de 0 à 10, questionnaire	Echelle de fatigue Pichot
Plainte cognitive subjective	Auto-questionnaire de plainte cognitive	FACT-Cog V3
Mémoire verbale épisodique	Rappels différé d'une histoire entendue	Histoire du lion de Barbizet

3 Procédures

Les évaluations se sont déroulées à l'hôpital, dans le service lors du rendez-vous de la patiente. Nous avons à disposition des salles calmes et fermées. Les patientes venaient à l'hôpital pour leur suivi habituel par le médecin ou pour une séance de radiothérapie. Les rendez-vous étaient fixés à l'avance par le courrier que nous leur avons initialement adressé. Une patiente a préféré que nous la rencontrions à son domicile, où les conditions étaient similaires à celles de l'hôpital.

Le déroulement des entretiens suivait la trame du protocole. D'abord, nous accueillions la patiente, présentions rapidement le projet et répondions aux éventuelles questions. Nous vérifiions que la patiente répondait aux critères d'inclusion et qu'elle était à l'aise pour voir et lire sur l'écran de l'ordinateur. Ensuite, nous faisons passer les tests dans l'ordre indiqué dans le Tableau 2.

Pour les épreuves difficiles et fatigantes, nous avons motivé les patientes à continuer par des encouragements, tout en restant neutre et sans donner d'avis ou de résultats, conformément aux consignes de passation des tests.

Nous avons rencontré chaque patiente pour un entretien unique dont la durée était de 30 à 40 min. L'ensemble des entretiens s'est déroulé entre septembre et décembre 2014.

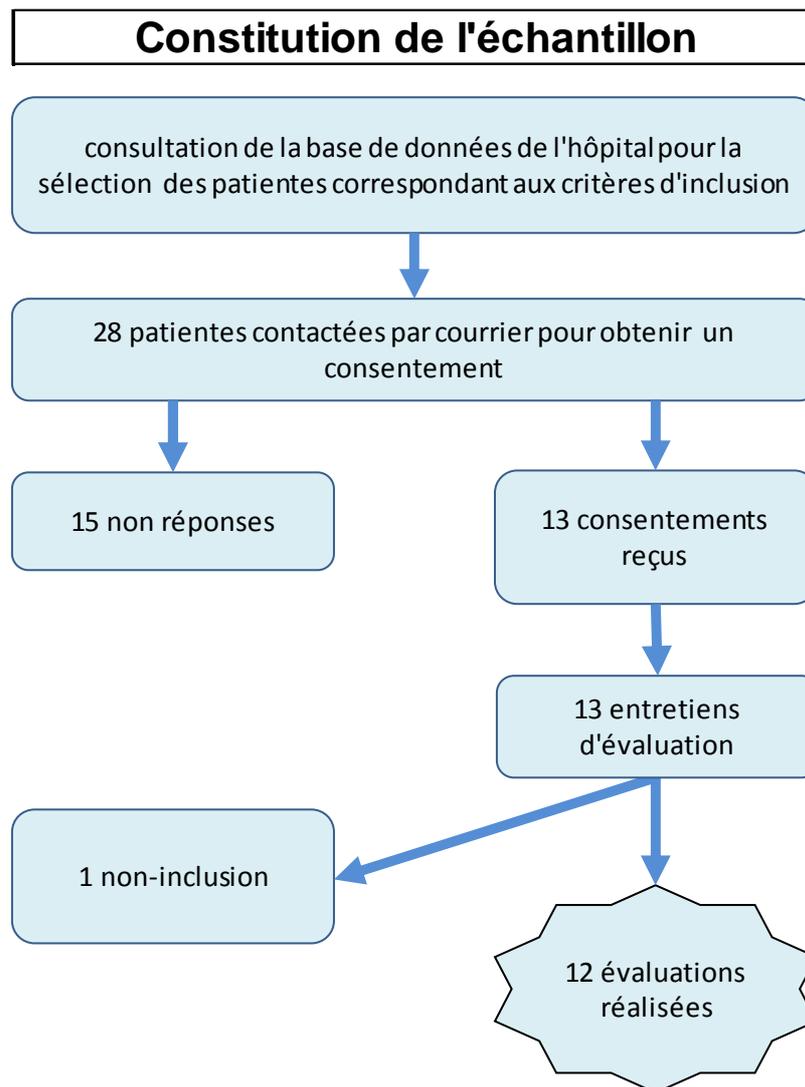


Figure 3 : Processus de constitution de l'échantillon

Chapitre IV
PRESENTATION DES RESULTATS

I Introduction

Pour traiter les résultats, nous avons appliqué d'une part les statistiques descriptives avec l'analyse de déviance épreuve par épreuve, et d'autre part les corrélations pour examiner l'effet de la fatigue et les relations entre les épreuves.

1 Analyse des déviances

Les données sur lesquelles portent les analyses descriptives varient selon les épreuves et se présentent sous trois formes :

✓ 1) les scores z

Les épreuves ci-dessous sont issues des outils d'évaluation normalisés. Ainsi, nous disposons des étalonnages selon l'âge, le sexe et le niveau socio-culturel de la population de référence. Les notes brutes obtenues par les patientes aux différentes épreuves ont été individuellement converties en scores z ; ceux-ci ont été calculés à partir des moyennes et déviations standards indiquées dans les manuels. Les analyses de déviance ont été réalisées dans le but d'examiner les écarts à la norme.

Les épreuves ayant donné les résultats en scores z sont les suivantes :

- ✓ *fluences verbales catégorielles alternées et phonologiques* : Fluences en P, R et V, et Set test
- ✓ *mémoire verbale à court terme et de travail* : *empans endroit et envers*
- ✓ *mémoire épisodique* : *Histoire du lion*

Les moyennes et écart-types ont été calculés à partir de ces données.

✓ 2) les centiles

L'épreuve de compréhension syntaxique, issue de la batterie Grémots (sous presse), dispose des résultats normalisés sous forme de centiles. Pour la plupart des patientes, les résultats se situaient dans un intervalle de deux centiles, dans ce cas la borne basse a été retenue. Nous avons calculé les moyennes des résultats pour faire des comparatifs.

✓ 3) les nombres cardinaux

L'auto-questionnaire FACT-Cog V3 est composé de questions auxquelles un nombre de points allant de 0 à 4 est attribué. Les analyses statistiques descriptives ont porté sur le nombre de points par question. Nous avons calculé les moyennes et écart-types.

2 Analyse des corrélations

Nous avons calculé les coefficients de corrélation entre d'un côté les résultats des épreuves, et de l'autre côté les résultats de l'échelle de fatigue Pichot et de l'auto-questionnaire de plainte cognitive FACT-Cog V3.

Pour le calcul des coefficients, nous avons pris en compte le nombre de patientes pour lesquelles nous avons pu recueillir les données. Ainsi, les coefficients de corrélations entre l'échelle de fatigue Pichot et le test de compréhension syntaxique ont été calculés sur 11 sujets, et les coefficients de corrélation entre ladite échelle et le test de fluences catégorielles alternées ont été calculés sur 8 sujets. Pour les autres épreuves, où nous avons les résultats des 12 patientes, nous avons calculé leur corrélation sur l'ensemble de l'échantillon.

Pour déterminer les valeurs significatives, nous avons utilisé le tableau des valeurs critiques des coefficients de corrélations r de Pearson.

II Résultats par domaine

Dans cette partie nous exposerons les résultats des patientes aux différentes épreuves par domaine. Pour déterminer les seuils de gravité sur l'échelle des scores, nous avons appliqué les repères récapitulés dans le Tableau 3.

Il n'existe pas de consensus théorique fixe concernant les seuils de gravité, ils varient selon les tests et dépendent de l'interprétation du clinicien. Dans le domaine de la psychoncologie, la variabilité des seuils fait l'objet de critiques dans la recherche. Nous avons repris les repères de trouble cognitif subtil et d'altération cognitive sévère proposés par Vardy, Rourke et Tannock (cités par Reid-Arndt, 2010). Pour les autres seuils, nous avons pris en compte les valeurs le plus communément utilisées en clinique.

Il est difficile d'établir une comparaison linéaire entre les résultats en écart-types et en centiles. Grémots, le seul test utilisé dans notre étude qui exprime les résultats en centiles, a été étalonné par tranches suivantes : centiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 et 95. Nous n'avons donc pas l'équivalent de ce qui se rapprocherait le plus de l'intervalle de -1 à -1,5 écart-type. Ainsi, nous avons choisi de placer le trouble cognitif subtil entre les centiles 10 et 24. Rappelons que les calculs portent sur la borne basse des résultats, c'est pourquoi les scores frontières appartiennent à l'intervalle supérieur.

L'ensemble des seuils est listé dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Seuils de gravité appliqués aux résultats de l'étude. Les astérisques indiquent les valeurs proposées par Vardy, Rourke et Tannock (cités par Reid-Arndt, 2010).

<i>Intervalles en écarts-types</i>	<i>Degré de sévérité</i>
+0,6 à -0,6 écart-type	Moyenne
-0,7 à -0,9 écart-type	Moyenne basse
-1 à -1,49 écart-type*	<i>Trouble cognitif subtil</i>
-1,5 à 2 écarts-types*	<i>Altération cognitive sévère</i>
Inférieur à -2 écarts-types	Score pathologique

<i>Intervalles en centiles</i>	<i>Degré de sévérité</i>
Centiles 50 à 25	Moyenne
Centiles 24 à 10	Moyenne basse – trouble cognitif subtil
Centiles 9 à 5	Altération cognitive sévère
Centiles inférieurs à 4	Score pathologique

Dans le souci de faciliter la lecture des résultats dans les graphiques, nous avons visualisé les seuils de trouble cognitif et d'altération cognitive sévère avec des traits rouges aux centiles 10 et 5, et aux écart-type -1 et -1,5.

1 Compréhension morpho-syntaxique

L'épreuve de compréhension morpho-syntaxique a donné lieu à des résultats en centiles pour les deux paramètres mesurés : les scores (nombre de bonnes réponses) et les temps de passation (durée des réponses données par la patiente).

1.1 Les scores

A l'épreuve de compréhension syntaxique, les patientes ont obtenu des scores de bonnes réponses entre les centiles 0 (une patiente) et 75 (3 patientes). 27% des patientes

(3 sur 11) ont des scores inférieurs au centile 25. Deux patientes ont eu des résultats au centile 50, trois patientes un score de 25 centiles et enfin deux patientes ont obtenu un score de 10 centiles. Le score moyen de l'échantillon est de 38 centiles, écart-type de 28,1.

1.2 Les temps de passation

Les temps de passation des patientes varient entre le centile 5 et le centile 75. 45% des patientes (5 sur 11) ont des scores inférieurs au centile 25. Les résultats de deux patientes se situent au centile 5, ceux de trois autres au centile 10 et une patiente a obtenu un résultat au centile 25. Quatre scores sont à la moyenne et une patiente a réalisé l'épreuve avec un temps au-dessus de la moyenne (centile 75). Le résultat moyen de l'échantillon est de 30 centiles, écart-type de 24,7.

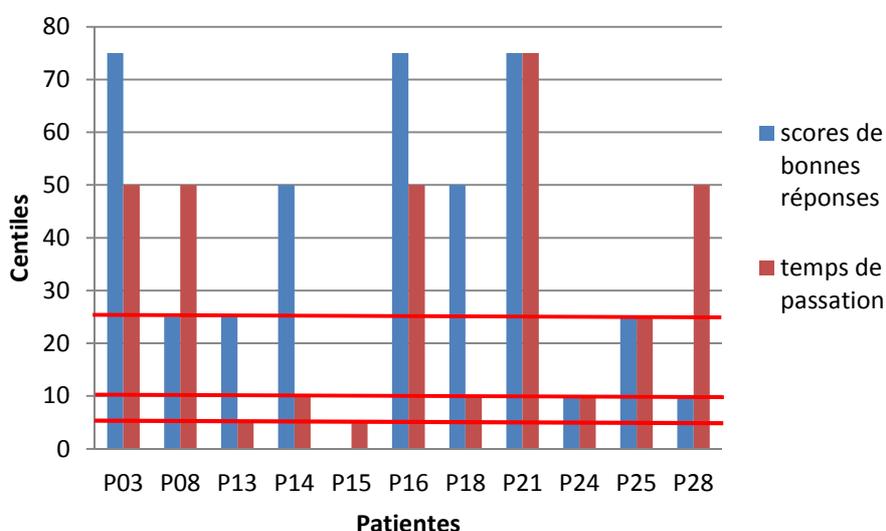


Figure 4 : Résultats par patiente à l'épreuve de compréhension syntaxique : scores de bonnes réponses et temps de passation.

2 Fluences verbales

L'accès au lexique et la flexibilité mentale ont été évalués à l'aide des fluences verbales. Nous avons utilisé deux épreuves : les fluences catégorielles alternées (Set test) et les fluences phonologiques en P, R et V (Cardebat). Les épreuves de fluences dépendent fortement des fonctions exécutives, dont le dysfonctionnement peut se manifester au niveau langagier.

2.1 Les fluences catégorielles alternées (Set test)

Le nombre de patientes que nous avons incluses dans l'analyse de ce test est faible, il est de huit. Ceci est dû au fait que l'étalonnage du test ne couvre pas la tranche d'âge de quatre patientes de l'échantillon. Par conséquent, il convient d'en tenir compte dans l'analyse des résultats, une moyenne et un écart-type deviennent statistiquement peu significatifs.

On note que 75% des patientes (6 sur 8), ont eu des scores z en dessous de -1 écart-type. Parmi elles, 25% (2 sur 8) se situent dans l'intervalle entre -1 et -1,5 écart-type, et

50% (4 sur 8) ont des scores inférieurs à -1,5 écart-type. Deux résultats exprimés en scores z sont supérieurs à la moyenne : 0,55 et 0,33.

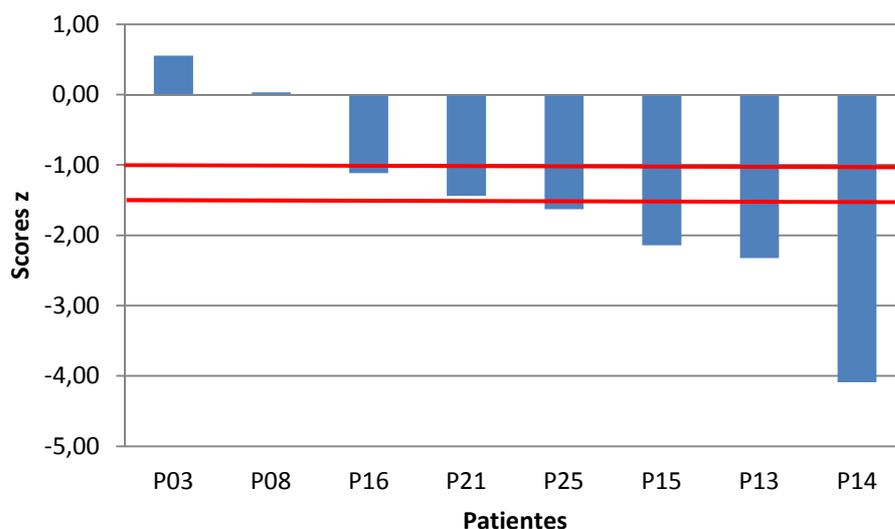


Figure 5 : Résultats en scores z à l'épreuve de fluences catégorielles alternées (Set test) par patiente

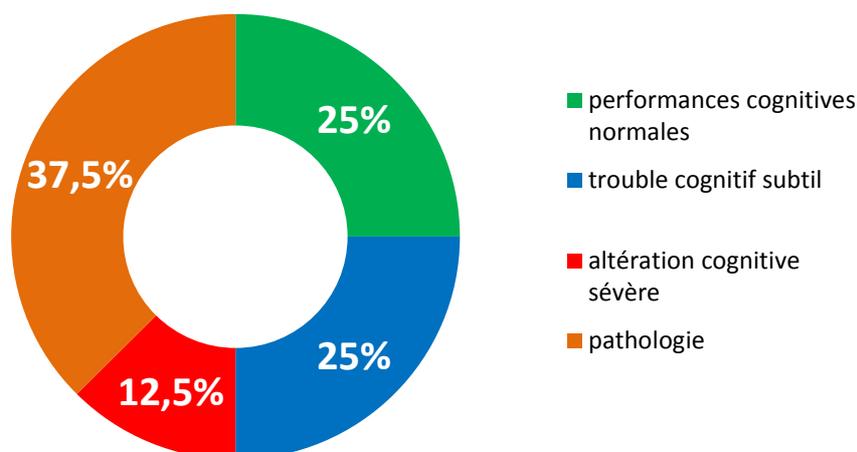


Figure 6 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en fluences catégorielles alternées au Set test

2.2 Les fluences phonologiques en P, R et V (Cardebat)

Cette tâche, composée de trois subtests, a donné lieu à trois résultats en scores z. Les moyennes des fluences phonologiques montrent des moyennes de scores z pour les fluences en P de -0,25, pour les fluences en R de -0,4 et pour les fluences en V de -0,06, avec les écart-types de 1, 0,5 et 0,9 respectivement. La magnitude des écarts-types mène à manipuler avec prudence les résultats qui montrent une importante variabilité interindividuelle et reposent sur un nombre limité de sujets (12).

Pour les trois tâches confondues, 14% des scores (5 sur 36, où 36 = 3 épreuves x 12 patientes) se situent entre -1 et -1,49 écart-type, et 8% (3 sur 36) entre -1,5 et -2 écart-types.

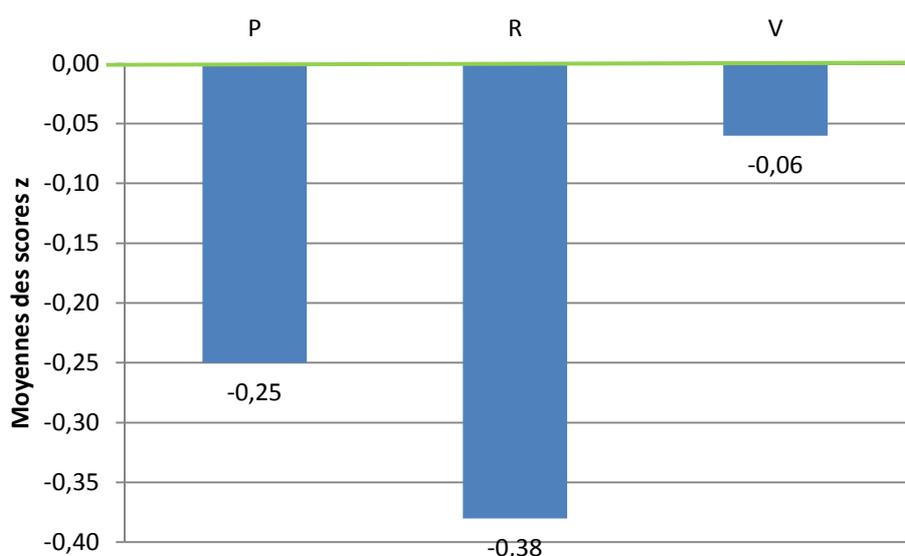


Figure 7 : Moyennes des scores z des patientes à l'épreuve des fluences phonologiques en P, R et V

2.2.1 Les fluences en P

Les fluences en P sont produites avec une moyenne de scores z de -0,25, l'écart-type est de 1. 33% des patientes, soit 4 sur 12, ont obtenu des scores en dessous de -1 écart-type, et deux d'entre elles se situent en dessous de -1,5 écart-type.

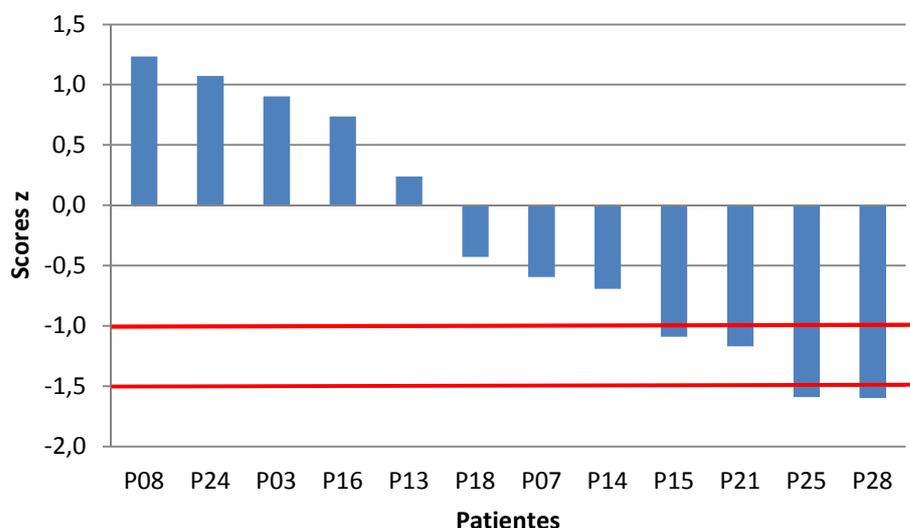


Figure 8 : Résultats en scores z à l'épreuve de fluences phonologiques en « P » par patiente

2.2.2 Les fluences en R

La moyenne des résultats à l'épreuve des fluences phonologiques en R est de -0,38, et l'écart-type de 0,54. Une patiente a obtenu un score au seuil de -1 écart-type, et un des résultats se situe sous la barre de -1 écart-type.

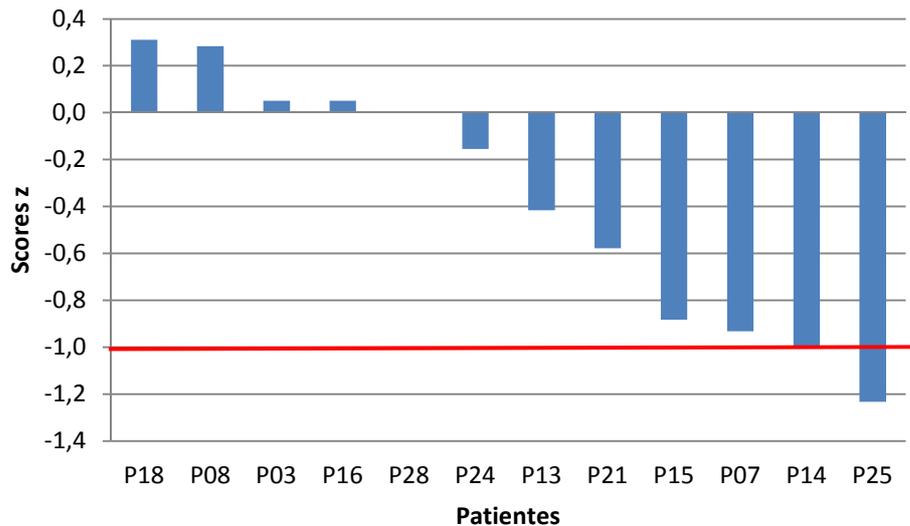


Figure 9 : Résultats en scores z à l'épreuve de fluences phonologiques en R par patiente

2.2.3 Les fluences en V

La moyenne des scores z obtenus à l'épreuve des fluences en V est de -0,06, et l'écart-type de 0,9. Parmi les douze mesures relevées, deux se trouvent dans la zone du trouble cognitif : subtil (score z = -1,1) et sévère (score z = -1,5).

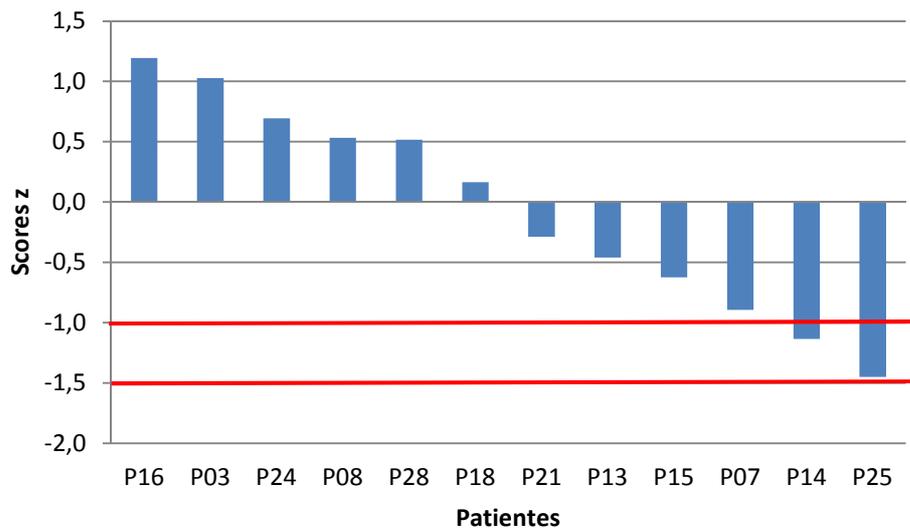


Figure 10 : Résultats en scores z à l'épreuve de fluences phonologiques en V par patiente

3 Mémoire verbale épisodique (Histoire du lion)

L'épreuve de mémoire verbale épisodique s'est déroulée en deux temps, ainsi deux mesures ont été enregistrées : rappel immédiat et rappel différé.

La majorité des résultats, soit 83% (20 sur 24, où 24 = 2 épreuves x 12 patientes), sont inférieurs au seuil du trouble cognitif de -1 écart-type.

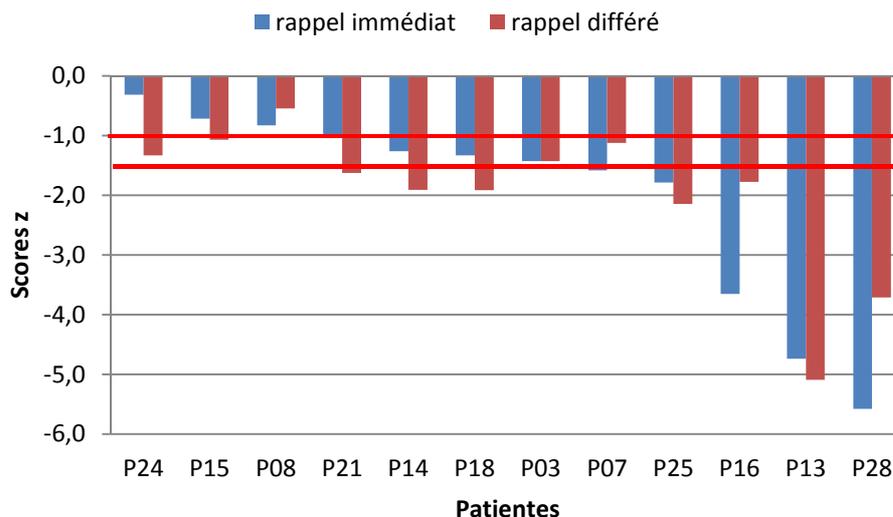


Figure 11 : Résultats en scores z à l'épreuve de la mémoire verbale épisodique (rappels immédiat et différé) par patiente

3.1 Rappel immédiat

A cette épreuve, la moyenne des scores z est de -2 et l'écart-type de ces scores est de 1,7. 75% des patientes (9 sur 12) ont obtenu des résultats sous le seuil de -1 écart-type. 33% des patientes (4 sur 12) ont obtenu des résultats entre -1 et -1,49 écart-type, 17% (2 sur 12) entre -1,5 et -2 écart-types et 25% (3 sur 12) ont eu des scores inférieurs à -2 écart-types.

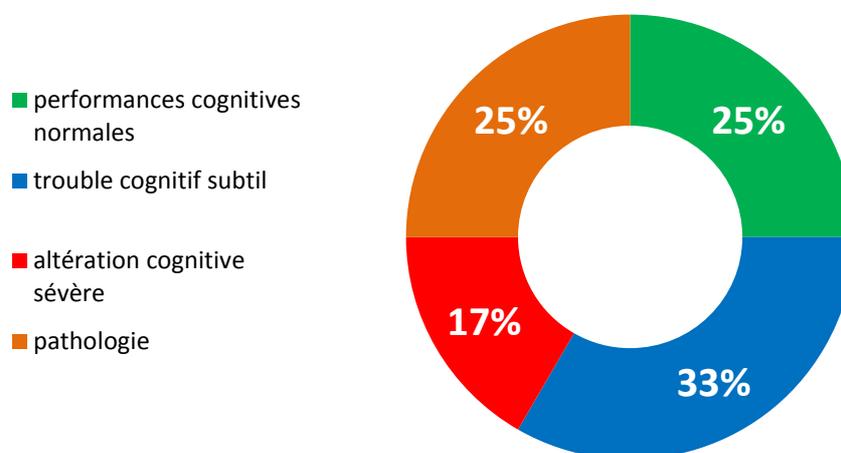


Figure 12 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en rappel immédiat à l'épreuve de la mémoire verbale épisodique

3.2 Rappel différé

Dans cette épreuve, les patientes ont rappelé après une tâche interférente des informations du texte entendu avec une moyenne de scores z de -2, l'écart-type de cette mesure étant de 1,25. 92% de patientes, soit 11 sur 12, obtiennent des résultats inférieurs à -1 écart-type. Sur le total des 12 patientes, 33% se situent entre -1 et -1,49 écart-types, 33% entre -1,5 et -2 écart-types, et 25% en dessous de 2 écart-types.

Ces résultats évoquent un trouble cognitif subtil chez 33% des patientes, un trouble cognitif sévère également chez un tiers des patientes, et des performances pathologiques chez 25% des patientes. Ces résultats sont visualisés dans la Figure 13.

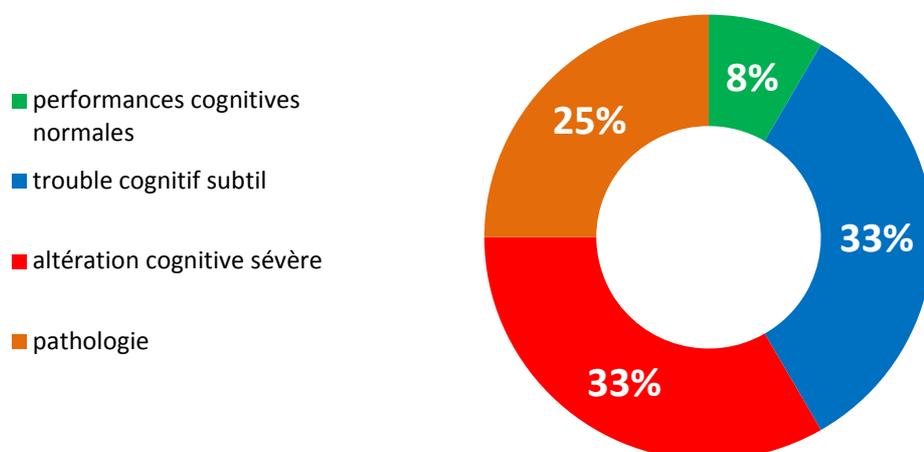


Figure 13 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en rappel différé à l'épreuve de la mémoire verbale épisodique

4 Mémoire verbale à court terme et de travail (empan)

Les deux mesures de mémoire verbale endroit et envers collectées auprès des patientes affichent des moyennes de scores z négatives : empan endroit -1,1 et empan envers -0,8. Seule la première mesure se situe sous le seuil du déficit cognitif léger, soit dans l'intervalle entre -1 et -1,49 écart-type.

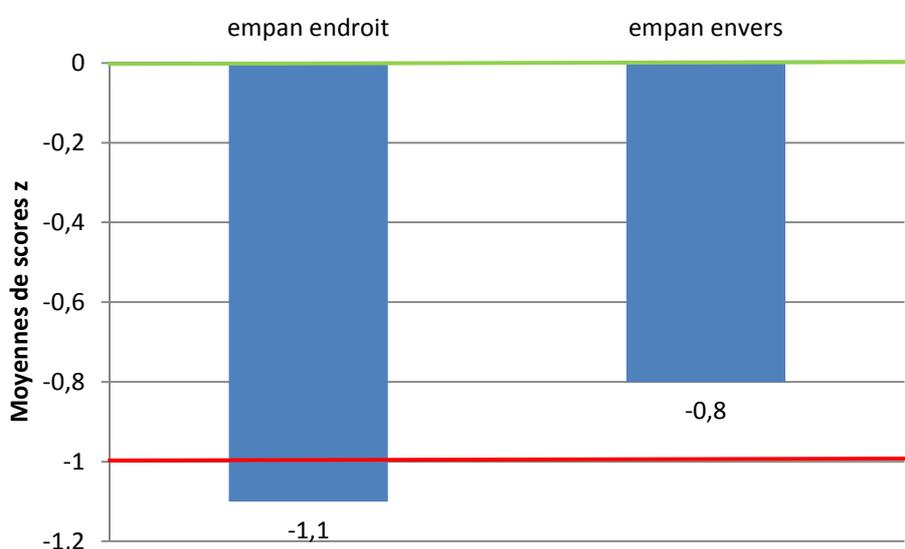


Figure 14 : Moyennes des scores z des patientes à l'épreuve de mémoire verbale à court terme (empan endroit) et de mémoire verbale de travail (empan envers)

4.1 Mémoire verbale à court terme (empan endroit)

En moyenne, les scores z à l'épreuve de l'empan endroit sont à -1,1, avec un écart-type de 1,1. 58% des résultats, soit 7 sur 12, sont en dessous de -1 écart-type.

17% des résultats (2 sur 12) sont entre -1 et -1,49 écart-type, autres 17% entre -1,5 et -2 écart-types et 25% (3 sur 12) se trouvent sous le seuil de -2 écart-types.

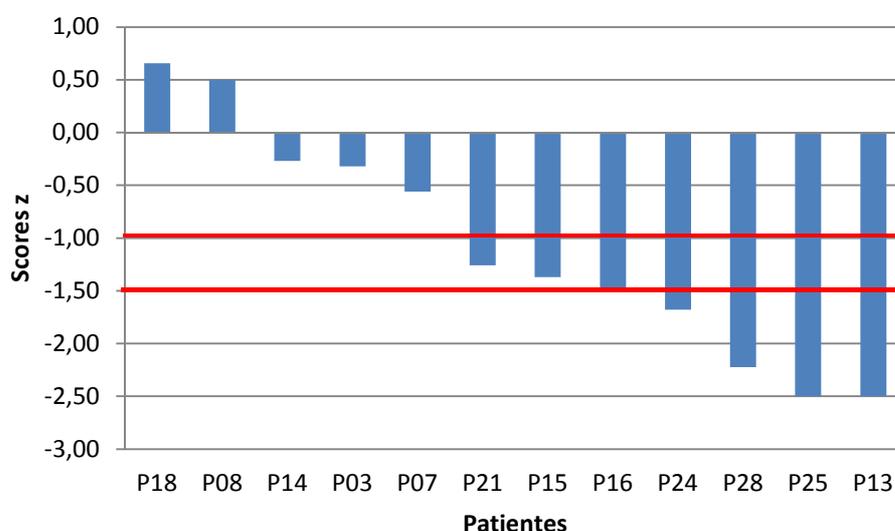


Figure 15 : Résultats en scores z à l'épreuve de l'empan endroit par patiente

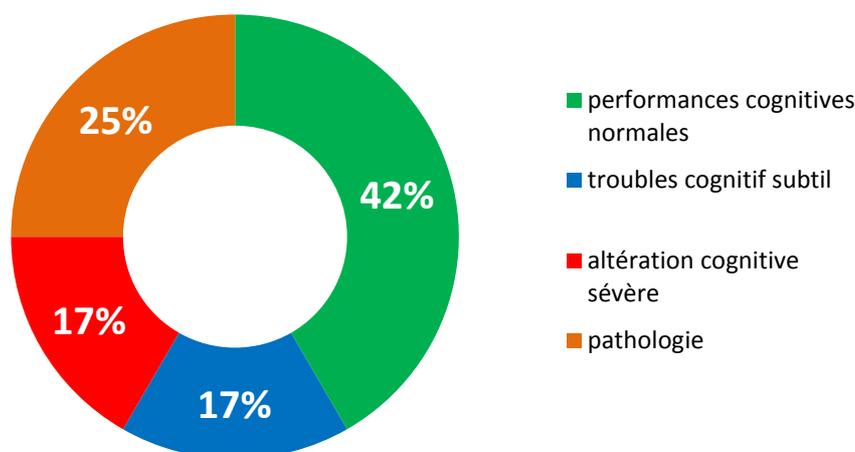


Figure 16 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en empan endroit à l'épreuve de la mémoire verbale à court terme

4.2 Mémoire verbale de travail (empan envers)

Les patientes ont obtenu les scores z en empan envers avec une moyenne de -0,78, l'écart-type étant de 0,77. 33% des résultats, soit 4 scores sur 12, sont inférieurs à -1 écart-type. Sur le nombre total des scores, 8% sont dans la zone entre -1 et -1,49 écart-type, 17% (2 sur 12) entre -1,5 et -2 écart-types, et 8% (1 sur 12) sont en dessous du seuil pathologique de -2 écart-types.

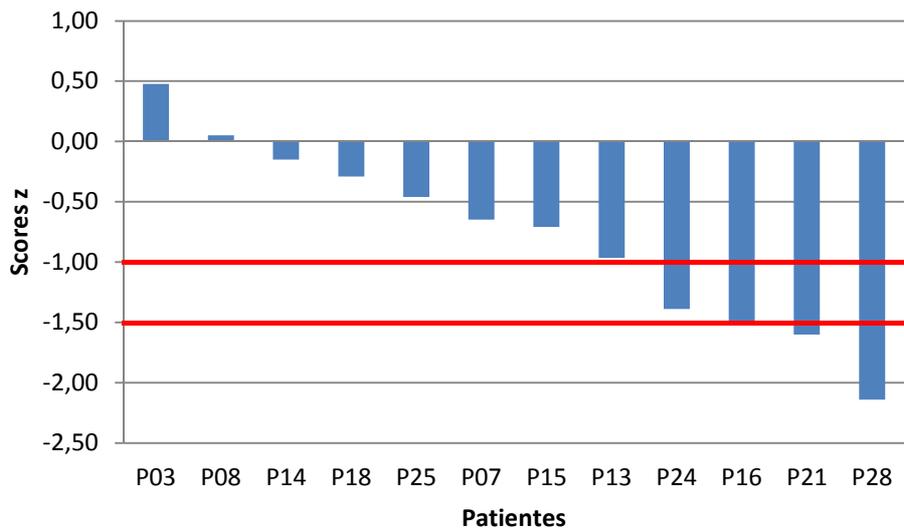


Figure 17 : Résultats en scores z à l'épreuve de l'empan envers par patiente

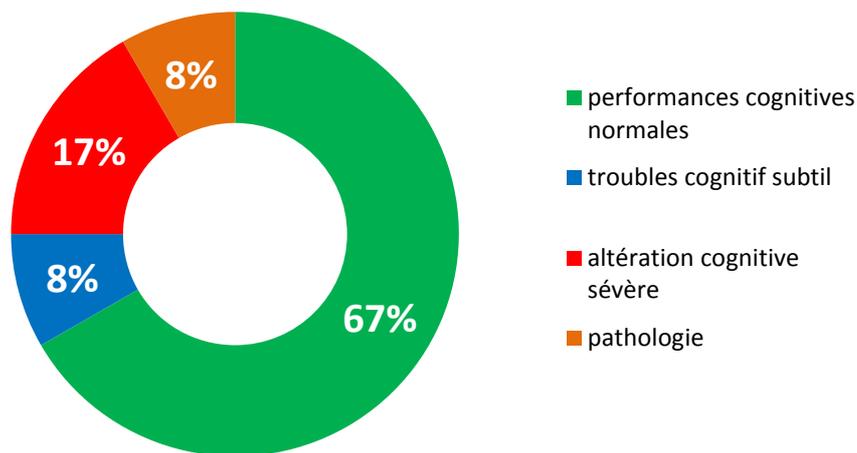


Figure 18 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en empan envers à l'épreuve de la mémoire verbale de travail

5 Plainte cognitive

La plainte cognitive subjective a été évaluée avec l'auto-questionnaire FACT-Cog V3 (Réf). Pour rappel, plus le nombre de points obtenus est élevé, moins importante est la plainte cognitive, et inversement, un score bas implique une plainte augmentée.

Les réponses fournies par les patientes de la présente étude ont été analysées en référence aux résultats obtenus par l'équipe de Cheung et coll. (2015). Nos patientes ont obtenu en moyenne 104 points, contre 119 points obtenus par les patientes singapouriennes.

Les résultats comparatifs avec les huit domaines constitutifs de l'auto-questionnaire sont représentés dans la Figure 19 ci-dessous.

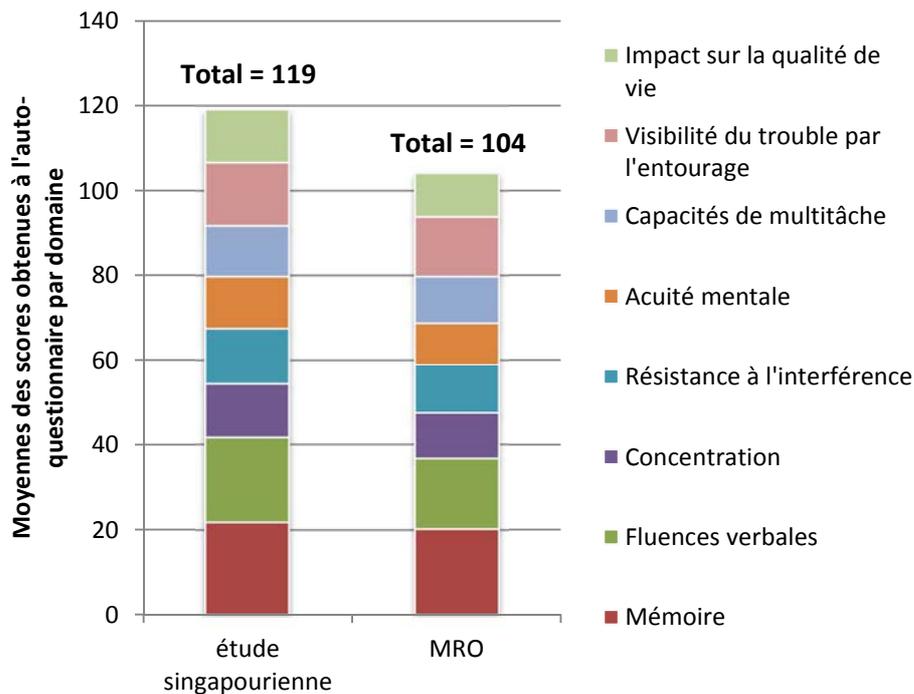


Figure 19 : Comparaison des moyennes des scores obtenus à l'auto-questionnaire FACT-Cog V3 par domaine entre l'étude singapourienne et le présent MRO (mémoire de recherche en orthophonie). Plus le score est bas, plus la plainte cognitive est importante.

Nous avons calculé les coefficients de corrélation entre l'auto-questionnaire de plainte cognitive FACT-Cog V3 et les épreuves du protocole. Ces données ont été comparées aux valeurs critiques de corrélation de Pearson, avec un intervalle de confiance de 5%. Elles ne montrent pas de corrélation entre la plainte et les résultats aux tests, cependant le coefficient qui se rapproche le plus du seuil de significativité est celui de compréhension syntaxique en scores ; on relève un coefficient de 0,54 pour un seuil de 0,60.

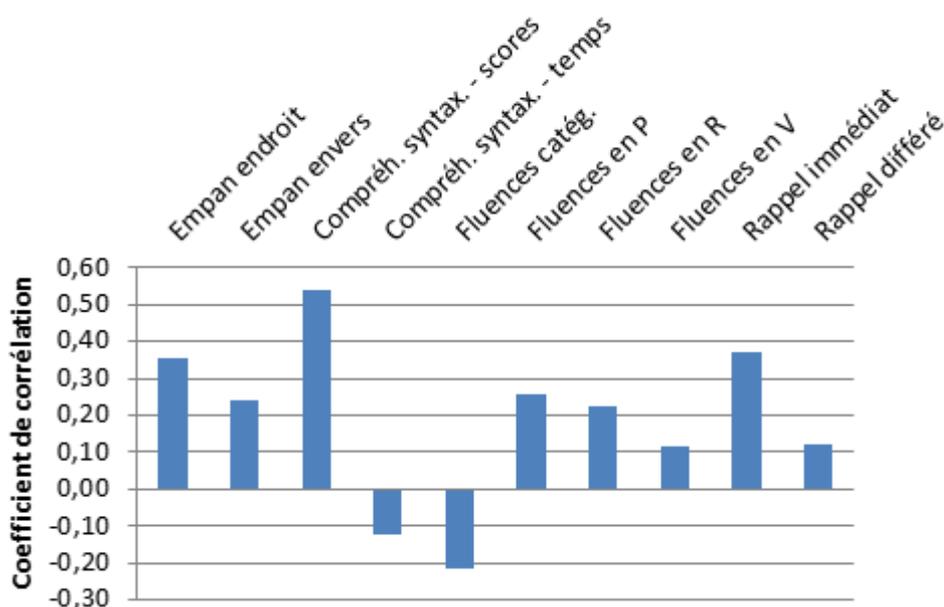


Figure 20 : Coefficients de corrélation entre l'auto-questionnaire FACT-Cog V3 et les épreuves

6 Les effets de la fatigue

La fatigue serait présente chez 16 à 38% de patients après la chimiothérapie (Goedendorp & coll., 2014). Dans l'échantillon de la présente étude, deux patientes sur douze ont manifesté une fatigue évaluée à plus de trois points. Les autres patientes ont évalué leur degré de fatigue dans l'intervalle de un à trois. Le détail est visualisé dans la Figure 21.

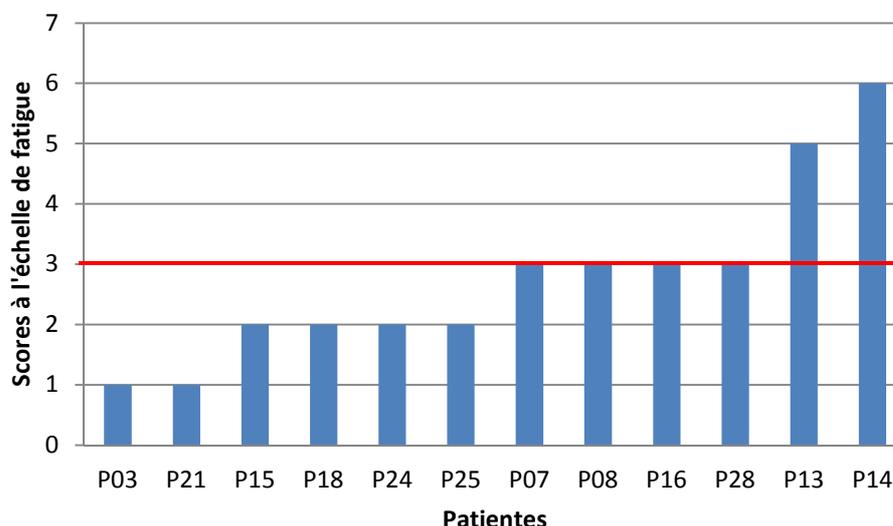


Figure 21 : Auto-évaluation de fatigue par patiente sur l'échelle Pichot avec les notes entre 0 et 10

Nous avons calculé les coefficients de corrélation entre l'échelle de fatigue Pichot et les épreuves du protocole. Ces données ne montrent pas de corrélation entre la fatigue et les résultats aux tests, sauf sur l'épreuve des fluences alternées (Set test). Cette épreuve est corrélée à la fatigue avec un coefficient de $-0,707$, qui correspond à la valeur critique de corrélation de Pearson ($0,707$), avec un intervalle de confiance de 5%.

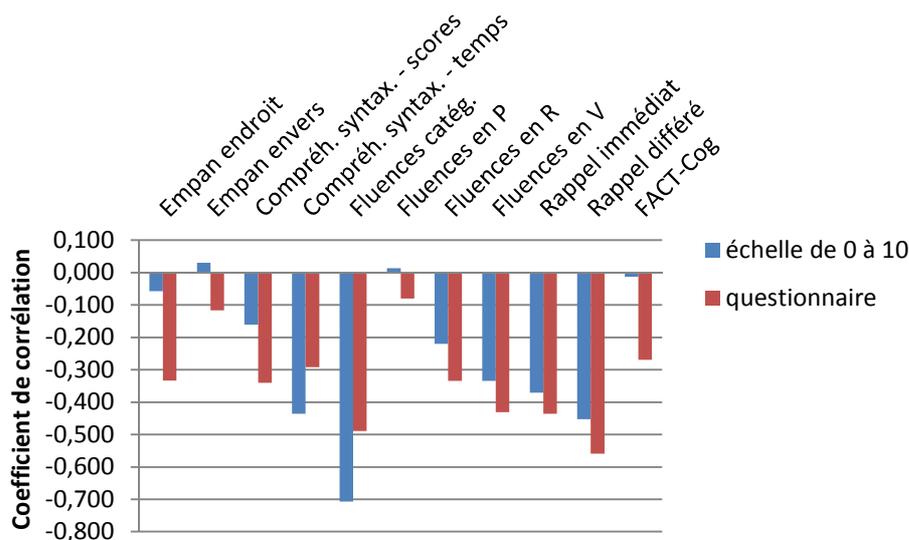


Figure 22 : Les coefficients de corrélation entre l'échelle de fatigue Pichot (l'échelle de 0 à 10 et le questionnaire) et les épreuves du protocole.

III Conclusion des résultats

Le protocole de notre mémoire est composé de plusieurs épreuves dont les résultats exprimés en moyennes pour le groupe des douze patientes sont représentés dans la Figure 23. La compréhension syntaxique, les fluences phonologiques et l'empan à l'envers se situent dans la zone de normalité. La mémoire à court terme est dans l'intervalle de -1 à -1,49. Trois épreuves ont une moyenne inférieure ou égale à -1,5 écart-type : les fluences catégorielles alternées, les rappels immédiat et différé.

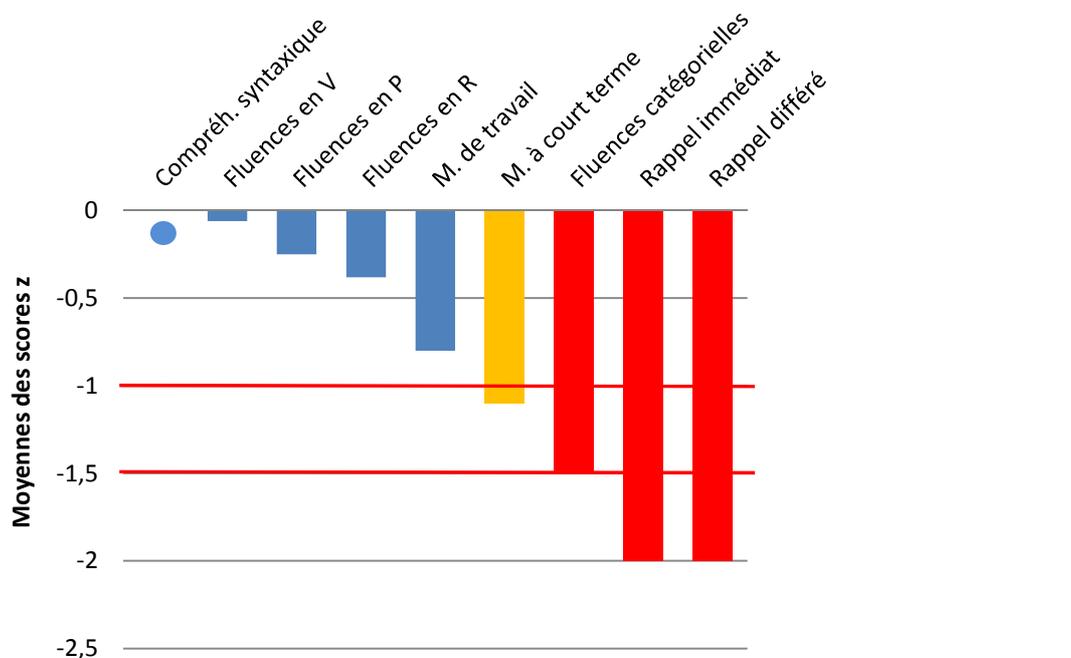


Figure 23 : Moyenne des scores z par épreuve. M., mémoire. Compréhension syntaxique est exprimée en moyenne en centiles : centile 38 pour le score et centile 30 pour le temps.

Le faible nombre de patientes ne nous a pas permis d'analyser quantitativement les résultats par patiente. Néanmoins, nous avons récapitulé les résultats ci-dessous pour une analyse qualitative. Chaque ligne correspond à une patiente et les codes couleur indiquent la préservation ou le degré d'atteinte des fonctions cognitives, selon les seuils de gravité déterminés dans le Tableau 3.

On peut constater qu'une patiente (P08) a tous les résultats dans la norme. Les autres patientes ont des résultats abaissés dans au moins deux domaines. Le trouble cognitif subtil serait présent dans tous les domaines, et ceci de manière diffuse et irrégulière d'une patiente à l'autre. Les scores correspondant à l'altération cognitive sévère (entre -1,5 et -2 écart-types) sont relevés dans les épreuves de mémoire (empan, rappels libre et différé), et en compréhension syntaxique (temps). Les scores pathologiques sont présents dans les épreuves de mémoire et de fluences catégorielles alternées.

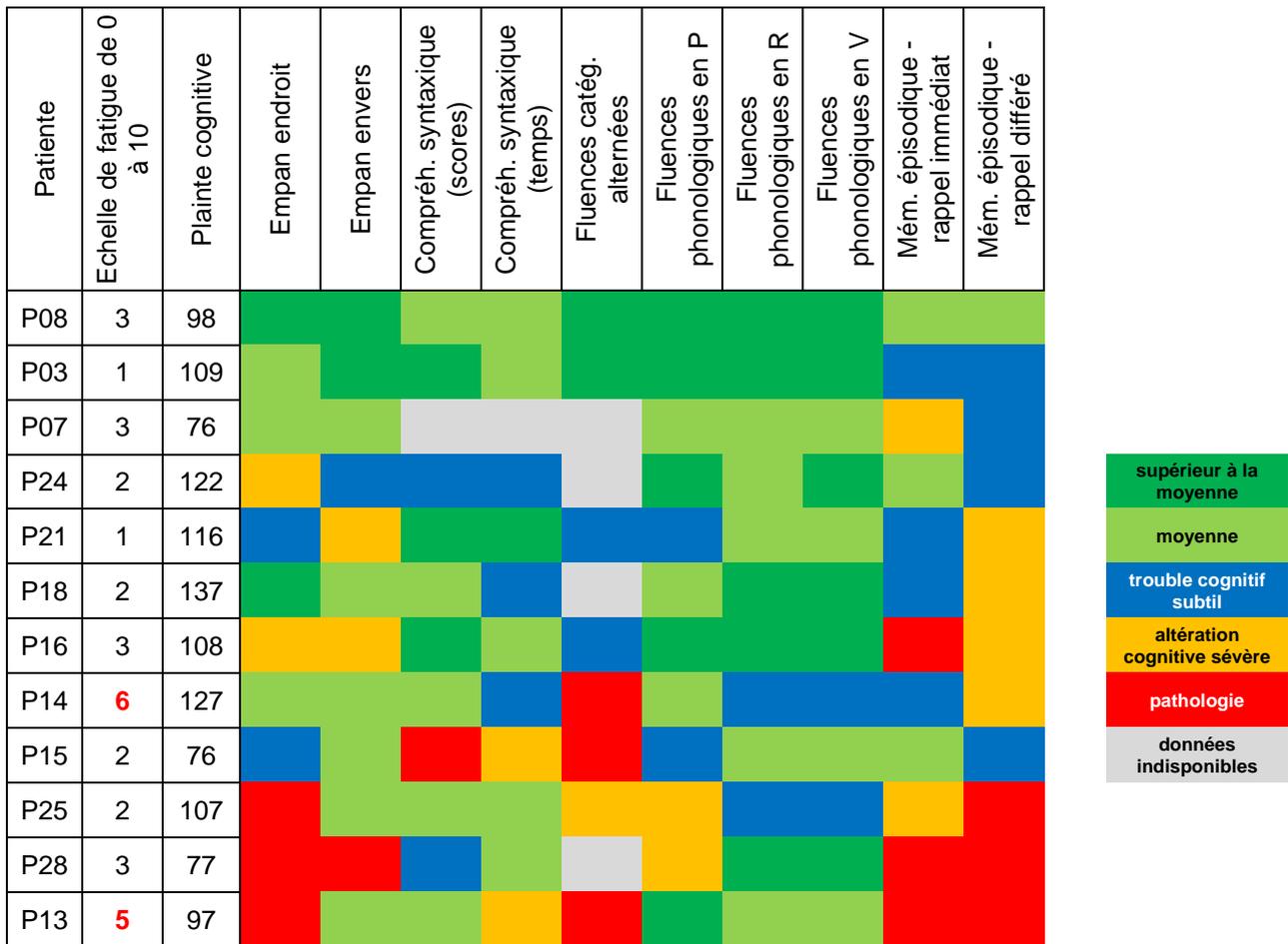


Figure 24 : Récapitulatif des résultats par patiente et par épreuve. Mém. – mémoire. Plainte cognitive indique le score à l'auto-questionnaire de plainte cognitive.

Chapitre V
DISCUSSION DES RESULTATS

De nombreux travaux de recherche menés depuis une trentaine d'années ont démontré que les femmes qui ont reçu le traitement contre le cancer du sein présentent des altérations dans de nombreux domaines qui peuvent être temporaires ou se prolonger dans le temps (Cheng et coll., 2014). La chimiothérapie serait un traitement neurotoxique qui entraînerait des modifications structurelles et fonctionnelles du système nerveux et ainsi impacterait négativement le fonctionnement cognitif. Selon Jansen et coll. (2005), les symptômes seraient détectés au niveau des fonctions exécutives, de la vitesse de traitement, de la mémoire (verbale et visuelle), de l'attention, des capacités visuo-spatiales, des aspects psychomoteurs et des fluences verbales.

Dans le cadre de la recherche en orthophonie, nous avons focalisé notre étude sur les fonctions langagières et mnésiques, et leur impact sur la qualité de vie des patientes. A partir des données de la littérature, nous avons émis l'hypothèse que les patientes obtiendraient des résultats en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées aux tests de mémoire et de langage. Sur le plan langagier, nous avons postulé qu'elles présenteraient des difficultés de compréhension des informations grammaticales ainsi qu'en fluences verbales. Sur le plan mnésique, nous avons formulé l'hypothèse que les patientes pourraient présenter des difficultés de mémoire verbale à court terme, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique. Les deux fonctions, mémoire et langage, entretiennent des relations complexes avec les fonctions exécutives qui seraient également touchées. Nous nous attendions à ce que les patientes expriment une plainte importante quant à l'impact de ces altérations sur leur qualité de vie et que cette plainte soit plus importante que le déficit mesuré.

Afin de vérifier nos hypothèses, nous avons utilisé des tests normalisés pour les évaluations de la mémoire verbale, des fluences verbales ainsi que de la compréhension syntaxique. Un auto-questionnaire de plainte cognitive a été soumis aux patientes.

La fatigue étant un symptôme qui accompagne fréquemment des états post-traitement et ayant un impact sur les capacités cognitives, nous l'avons évaluée avec l'échelle de Pichot.

Notre étude a été conduite dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital Lyon Sud. Nous avons rencontré et évalué avec notre protocole 12 patientes qui ont reçu un traitement par TAC ou TC 6,3 mois en moyenne auparavant. Les évaluations se sont déroulées à l'hôpital sous forme d'un entretien unique d'une trentaine de minutes, généralement après le rendez-vous de suivi avec le médecin.

I Validation des hypothèses

Pour valider nos hypothèses, nous nous sommes appuyées sur une approche clinique plutôt que statistique. Du fait du faible nombre de sujets, nous n'avons pas pu réaliser des analyses statistiques robustes. Les résultats de notre étude se présentent sous forme de moyennes pour le groupe des douze patientes. Dans ce cas, il est difficile de définir des frontières fixes pour déterminer à partir de quel seuil on peut déclarer qu'un groupe manifeste des troubles cognitifs.

Sur le plan individuel, la moyenne du groupe n'est pas révélatrice d'un éventuel trouble et nous ne pouvons pas faire les mêmes conclusions qu'avec l'approche statistique. Donc les interprétations statistiques et cliniques peuvent varier, voire s'opposer.

De nombreuses difficultés méthodologiques ont été relevées dans la littérature. Par exemple selon Kaiser et coll. (2014), la comparaison avec les données normées sur une population saine pose problème ; et pour Joly (2013), les outils neuropsychologiques poseraient des problèmes méthodologiques avec un niveau de sensibilité des tests peu élevé.

1 Hypothèse 1 : compréhension syntaxique

Dans le domaine de la compréhension syntaxique nous nous attendions à des résultats exprimés en scores (nombre de bonnes réponses) ou en temps de passation en-dessous de la moyenne (inférieurs au centile 25) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

Cette hypothèse est confirmée, les résultats sont inférieurs au seuil du trouble cognitif subtil pour 27% des patientes pour le nombre de bonnes réponses et pour 45% des patientes pour le temps de passation. Du point de vue statistique, les moyennes du groupe restent dans la norme. Ils sont de 38 centiles pour le score et de 30 centiles pour le temps.

Nous n'avons pas connaissance d'étude qui ciblerait les compétences linguistiques complexes comme la compréhension syntaxique chez des sujets après un traitement par chimiothérapie. L'objectif de cette démarche a été d'objectiver le trouble cognitif fin qui pourrait se répercuter sur le fonctionnement langagier complexe auquel la personne fait appel dans les situations quotidiennes. Sur la base de nos résultats, il semble que les patientes se trouvent en difficulté lorsqu'il s'agit de traiter des informations complexes, et cette difficulté s'objective dans l'allongement des réponses.

Les raisons des difficultés en traitement des phrases syntaxiquement complexes peuvent être nombreuses. En référence à la littérature, nous suggérons des liens avec la réduction de la vitesse de traitement, de la mémoire de travail et atteinte des fonctions exécutives.

La réduction de la vitesse de traitement a été observée dans plusieurs études sur la chimiothérapie. Selon Vardy et Tannock (2007), il s'agit d'une des fonctions qui sont prioritairement touchées. Cependant, Seigers et Fardell (2011) précisent que la réduction de la vitesse de traitement due à une dégénérescence de la matière blanche, est principalement liée aux traitements par 5-FU, MTX et autres protocoles que ceux que nous avons sélectionnés dans notre étude.

Il existerait un lien direct entre la mémoire de travail et la syntaxe complexe (Delage & Frauenfelder, 2012). La mémoire de travail verbale, et plus précisément sa partie la plus complexe, la boucle phonologie et l'administrateur central, permettraient le traitement des phrases complexes. Selon Gibson (cité par Delage & Frauenfelder, 2012), les performances en compréhension de phrases complexes seraient directement dépendantes de la mémoire de travail verbale.

Les fonctions exécutives sont impliquées dans une tâche de questions à choix multiple. Ici, trois images ont été proposées à la patiente qui devait non seulement comprendre la phrase entendue, mais aussi sélectionner les informations pertinentes dans les trois images. Certaines patientes ont montré de l'impulsivité ce qui témoignerait de difficultés d'inhibition. Selon Koppelmans et coll. (2013), la chimiothérapie est associée à des altérations du fonctionnement cognitif, et en particulier dans le domaine de l'attention et des fonctions exécutives.

Nous soulevons également l'hypothèse d'une cause motrice qui pourrait intervenir dans cette tâche. La désignation digitale demandait à la patiente de lever le bras pour pointer sur l'écran. Des études montrent effectivement que le traitement par chimiothérapie entraînerait une fatigue physique et un ralentissement moteur.

2 Hypothèse 2 : fluences verbales catégorielles alternées

Notre deuxième hypothèse stipulait que les patientes auraient des résultats au Set test, composé d'une tâche de fluences verbales alternées, en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

Cette hypothèse a été confirmée, 75% des scores sont inférieurs au seuil du trouble cognitif subtil, soit -1 écart-type. Les fluences verbales alternées sont la deuxième épreuve la plus échouée par les patientes, les scores étant encore plus faibles que ce à quoi nous nous attendions. La moitié des patientes, dont trois ont des résultats pathologiques, se situent dans la zone qualifiée de trouble cognitif sévère, soit en dessous de -1,5 écart-type,

La tâche de fluences verbales alternées sollicite particulièrement la flexibilité mentale, le sujet doit évoquer des mots avec changements de catégories dans un temps très limité (15 sec). Selon Gierski et Ergis (2004), deux processus sont mis en jeu dans les fluences verbales : le clustering (groupement) et le switching (changement de sous-catégorie sémantique ou phonologique). Le processus de switching qui est particulièrement sollicité eu Set test, nécessite la flexibilité mentale et serait plus altéré chez les patients avec des lésions frontales ou une dépression. Chez les patients dépressifs, il y aurait un dysfonctionnement exécutif avec pour conséquence une diminution de la capacité de changement. Les stratégies de recherche et la flexibilité mentale seraient atteintes dans le cas d'un dysfonctionnement frontal et sous-cortico-frontal.

Ces éléments d'explication rejoignent les données de la littérature. D'une part les structures sous-corticales seraient vulnérables face à la chimiothérapie ; les investigations (Kaiser et coll., 2014) ont prouvé les toxicités de la chimiothérapie qui touche prioritairement l'hippocampe impliqué dans la mémoire ou les fonctions exécutives. D'autre part, la détresse psychologique constitue un facteur explicatif des troubles cognitifs.

3 Hypothèse 3 : fluences verbales phonologiques

Nous avons exploré l'hypothèse selon laquelle les patientes auraient des difficultés en fluence verbale phonologique, dans les tâches d'évocation de mots commençant par P, R et V, et leurs scores se situeraient en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

Cette hypothèse a été confirmée, les patientes ayant un score qui relève d'un trouble cognitif subtil ou plus grave sont 33% pour les fluences en P, 17% pour les fluences en R et 17% pour les fluences en V.

Une fois de plus, il existe un décalage entre les résultats statistiques et cliniques. Si on s'en tient aux moyennes statistiques, celles-ci ne montrent pas d'altération car elles restent dans la normalité. En revanche, le pourcentage de patientes avec un trouble cognitif, subtil ou sévère, est élevé du point de vue du clinicien.

La tâche de fluences phonologiques relève de plusieurs processus. La patiente doit mettre en place des stratégies de recherche active pour trouver les mots correspondant à la consigne, et en même temps inhiber les autres. Elle fait donc appel à son lexique phonologique qui aurait un rôle prépondérant, mais également active les fonctions exécutives. Nous avons observé que les patientes produisaient plus de mots durant la première minute, et se trouvaient parfois bloquées pendant la deuxième moitié de l'épreuve. Nous avons observé que les mots fréquents étaient plus facilement produits en début de tâche, ce qui confirme l'hypothèse de Gierski et Ergis (2004).

Dans cette épreuve longue de deux minutes, le facteur psychologique peut être important et mettre en échec le sujet. Pour certaines patientes, le test a été littéralement éprouvant, elles ont manifesté des difficultés par rapport à la durée et la difficulté de la tâche et pouvaient se montraient dépitées.

4 Hypothèse 4 : mémoire verbale épisodique

L'importance des difficultés mnésiques chimio-induites rapportées dans la littérature nous a amenées à formuler l'hypothèse selon laquelle les patientes obtiendraient des

scores en rappels immédiat et différé (test de l'Histoire du lion) en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

Cette hypothèse a été confirmée, 75% des patientes ont eu des résultats inférieurs à -1 écart-type en rappel immédiat, et 92% des patientes en rappel différé. C'est dans cette épreuve mnésique que les scores sont les plus abaissés, on observe une importante proportion de patientes avec une altération cognitive sévère (17% pour rappel immédiat et 33% pour rappel différé), voire un fonctionnement pathologique (25% et 25%). Sur le plan clinique, ces données nous ont paru surprenantes car le trouble restait invisible dans les échanges spontanés et seule une évaluation ciblée pouvait révéler ce déficit.

Ces résultats corroborent les données de la littérature. La chimiothérapie fait partie des traitements contre le cancer qui contribuent à la diminution des capacités de neuro-génèse de l'hippocampe. L'endommagement de cette zone aurait un retentissement sur la mémoire épisodique, et plus précisément sur l'encodage (Monje & Dietrich, 2012). Winocur et coll. (cités par Kaiser et coll., 2014) ont montré que le thalamus, responsable de l'apprentissage et du fonctionnement mnésique, supporte les effets directs de la chimiothérapie.

Les représentations des événements autobiographiques, stockés dans la mémoire épisodique, seraient dépendantes, entre autres, du degré de l'émotion (Dumont, 2010). Nous savons que l'hippocampe joue un rôle particulier dans les émotions, et les études sur les troubles chimio-induits montrent que c'est cette zone du cerveau qui se trouve particulièrement touchée par la chimiothérapie.

5 Hypothèse 5 : mémoire verbale à court terme

Dans le domaine mnésique, nous avons postulé que la mémoire à court terme (l'empan endroit) serait en-dessous de -1 écart-type ou plus bas par rapport aux références normalisées.

Cette hypothèse a été confirmée, 58% des patientes obtiennent un résultat inférieur au seuil de fonctionnement normal (-1 écart-type). Au total, 16% des patientes manifestent un trouble cognitif subtil et 42% connaissent une altération cognitive sévère ou pathologie, avec des scores égaux ou inférieurs à -1,5 écart-type. Ces résultats montrent une nouvelle fois combien la mémoire est fragilisée par la chimiothérapie.

Compte tenu des liens forts entre le langage et la mémoire, nous nous attendions à trouver une relation entre un déficit en traitement langagier complexe, telle la compréhension syntaxique, et la mémoire à court terme verbale. Nous nous attendions à une atteinte plus importante au niveau de la mémoire à court terme.

La mémoire à court terme résulte, selon Majerus (2008), de l'interaction de trois processus : système langagier pour le stockage de l'information, système de traitement de l'ordre sériel et modulateur attentionnel. Les connaissances lexicales influencent les performances en mémoire à court terme, ce qui se manifeste par les effets de lexicalité, de fréquence et de concrétude, et l'activation de ces connaissances lexicales est une propriété du fonctionnement de la mémoire à court terme verbale.

Selon le chercheur, il y aurait une dépendance entre la mémoire à court terme et l'activation temporaire des représentations langagières phonologiques. Il propose l'explication du déficit de la mémoire à court terme comme vitesse anormalement élevée de la dégradation des représentations phonologiques (Majerus 2008). Son hypothèse a été vérifiée avec des tâches basées sur des mots isolés (répétition, discrimination phonologique, désignation). Selon Seron et Jeannerod (réf livre NP humaine, p261), l'information acoustique a une durée de vie inférieure à 20 à 30 secondes.

La différence de degré d'atteinte entre la compréhension syntaxique et la mémoire à court terme, malgré leurs liens, nous a questionnées et nous avons cherché des éléments d'explication possibles. Lorsque la patiente entend la phrase complexe, les connaissances lexicales s'activent et permettent l'accès au sens. Même si les représentations phonologiques du matériel lexical entendu se dégradent rapidement, cela n'aura pas grand effet sur la compréhension car la patiente a déjà saisi le sens. Elle peut désigner, sans avoir à restituer la phrase entendue ni la forme phonologique qu'elle soit dégradée ou non. Malgré le lien entre la compréhension du langage complexe et la mémoire à court terme, les corrélations entre les deux épreuves se sont montrées insignifiantes.

6 Hypothèse 6 : mémoire verbale de travail

Nous avons exprimé l'hypothèse qu'au test de l'empan envers, les patientes obtiendraient des scores en-dessous de la moyenne (inférieurs à -0,9 écart-type) ou plus bas par rapport aux références normalisées.

Cette hypothèse a été confirmée, un tiers des patientes ont un fonctionnement mnésique altéré, avec des résultats inférieurs à -1 écart-type, et les performances de 25% des patientes ont révélé une altération cognitive sévère, voire pathologie. Sur le plan statistique, la moyenne des scores z à l'empan envers du groupe se situe dans la norme (-0,78 écart-type) et donc ne permet pas de détecter le trouble cognitif. Cliniquement, une atteinte chez un tiers des patientes est importante.

Parmi les fonctions les plus touchées après les traitements par chimiothérapie, Monje et Dietrich (2012) citent l'attention et la mémoire. Or, c'est précisément la gestion des ressources attentionnelles qui joue le rôle primordial dans la tâche de l'empan envers. Du fait d'une diminution des capacités d'apprentissage et des fonctions exécutives telle qu'elle a été expliquée par Wefel et coll. (2011), nous nous attendions à ce que les troubles soient encore plus marqués.

McDonald (cité par Chen, 2013) a observé une diminution de l'activité frontale pendant une tâche mnésique un mois après la fin du traitement, et Kaiser et coll. (2014) des modifications dans le cortex frontal et dans les zones responsables des processus exécutifs, mnésiques et attentionnels.

Dans notre étude à visée orthophonique, nous n'avons pas cherché à isoler l'attention directement, mais plutôt à investiguer si l'altération du processus impacte les compétences langagières. Nous avons réalisé les corrélations entre l'épreuve de compréhension syntaxique et l'empan endroit, mais le coefficient s'est révélé non significatif.

L'aspect psychologique est à prendre en compte dans les épreuves de mémoire et d'attention. A six mois du traitement, les patientes se trouvent encore dans une période où l'anxiété, voire la dépression, peuvent être présentes et interférer dans le fonctionnement cognitif.

7 Hypothèse 7 : plainte cognitive

Notre dernière hypothèse opérationnelle portait sur la plainte cognitive subjective. Nous nous attendions à ce que cette plainte soit supérieure au déficit objectivé par les tests normalisés.

Cette hypothèse n'a pas été confirmée. Du point de vue méthodologique, les outils d'analyse que nous avons à disposition ne nous permettent pas de mettre en lien direct la plainte cognitive subjective et les performances aux tests. Nous avons d'une part les scores à l'auto-questionnaire sans référence aux normes, et de d'autre part les tests normalisés.

La seule analyse possible est la comparaison entre nos patientes et celles de l'équipe de chercheurs singapouriens. Le ratio MCID, calculé sur les évaluations en deux temps, a permis de constater que les patientes singapouriennes avaient une plainte cliniquement pertinente. Nos patientes n'ont pas eu d'évaluation avant traitement, et nous n'avons que les résultats du questionnaire après la chimiothérapie. Ces derniers montrent qu'en comparaison avec les patientes singapouriennes, nos patientes ont une plainte plus importante. Malgré ce constat, nous ne pouvons pas en déduire que les patientes françaises ont également une plainte cliniquement pertinente. Pour une telle affirmation, une ligne de base serait nécessaire pour faire des comparaisons entre les évaluations en deux temps. A notre niveau, nous ne pouvons pas savoir quels résultats auraient eu les patientes françaises en ligne de base. Les réponses à un auto-questionnaire peuvent être influencées par divers facteurs, comme les facteurs culturels ou linguistiques.

Selon Vandebossche et coll. (2009), la plainte cognitive ne serait pas associée aux évaluations objectives ; les chercheurs expliquent cette inconsistance par l'anxiété et la dépression. Hutchinson A.D., Hosking J.R., Kichenadasse G., Mattiske J.K. et Wilson C. (2012) font le même constat lorsqu'ils observent que les altérations cognitives objectives et la plainte subjective ne sont pas nécessairement liées. Selon l'équipe, la plainte personnelle peut être également un indicateur de détresse psychologique plus qu'une réelle diminution des capacités cognitives. Joly (2013) rejoint ces explications, il existerait peu de corrélation entre les plaintes subjectives (liées à l'état émotionnel) et les troubles neuropsychologiques objectivés.

Nos conclusions corroborent ces hypothèses, les résultats de l'auto-questionnaire de plainte cognitive FACT-Cog V3 de notre étude ne sont pas corrélés aux résultats des épreuves du protocole. Par conséquent, la plainte cognitive ne serait pas corrélée aux performances aux tests. Cependant, il est à souligner que le coefficient qui se rapproche le plus du seuil de significativité est celui de la compréhension syntaxique (en scores), le coefficient étant de 0,54 et le seuil de 0,60. Même si statistiquement on ne peut pas affirmer un lien, cette épreuve se distingue des autres et pourrait être un indicateur d'une relation à investiguer plus finement.

Nous n'avons pas mesuré les aspects psychologiques chez les patientes et ne pouvons pas les mettre en lien avec nos épreuves. Cependant, nous avons relevé des commentaires et comportements des patientes qui vont dans le sens d'une anxiété ou de manifestations dépressives. Certaines patientes manifestaient un sentiment dépréciatif de ne pas bien faire, de ne pas être à la hauteur. Elles pouvaient se montrer très soucieuses et demander si elles avaient bien répondu aux questions, ou alors s'excuser de ne pas bien répondre (par exemple « Je n'ai pas été assez bonne. » ou « J'aurais pu faire mieux »). Une patiente, qui a par ailleurs obtenu de bons scores, disait d'un air désolé qu'elle aurait pu faire beaucoup mieux. La seule situation de testing peut mettre en difficulté la personne interrogée. Cependant, les observations et échanges avec les patientes nous ont fait penser à des situations personnelles particulières où la patiente se sent différente de son habitude. Il est possible que ce sentiment de ne pas bien faire vienne de l'impression de ne pas fonctionner comme avant.

Hutchinson et coll. (2012) rappellent que la plainte, même si elle n'est pas reliée aux altérations cognitives objectives, est importante dans le sens où la perception de changement influence la qualité de vie de la patiente. Selon Minisini et coll. (2004), on peut constater statistiquement une altération des fonctions cognitives, mais cela ne signifie rien s'il n'y a pas aussi une plainte clinique du patient. Donc pour déterminer les changements cognitifs pour le patient, les évaluations des troubles chimio-induits doivent comporter également un auto-questionnaire.

Les résultats de notre étude montrent des altérations qui varient sur l'échelle de gravité, de troubles subtils à des fonctionnements pathologiques. Nous avons noté que du point de vue statistique, la majorité des patientes restent dans l'intervalle de normalité

pour la plupart des épreuves, et pourtant, une plainte cognitive subjective existe chez ces mêmes patientes. Comme élément d'explication de cette disparité, nous proposons l'hypothèse compensatoire déjà connue des chercheurs. Pour Kaiser et coll. (2014), l'écart entre la plainte subjective et l'évaluation objective peut être dû aux mécanismes de compensation. Janelsins et coll. (2011) situent la difficulté à détecter les troubles sur le compte de la réserve cognitive intervenant dans les stratégies de compensation.

Il est possible que le sujet mette en place des mécanismes de compensation dans les situations quotidiennes, mais ses ressources se trouvent un moment limitées et c'est à ce moment que le trouble apparaît. Les situations difficiles, rapportées par les patientes, sont par exemple les ambiances avec beaucoup de personnes, bruyantes, des situations où un trop plein de stimulations sollicite fortement la concentration et la capacité à faire plusieurs tâches en même temps. Egalement, des moments de fatigue peuvent s'avérer perturbants et fragiliser la patiente.

Le trouble cognitif subtil se répercute sur des baisses légères dans une multitude de tests et subtests dans les évaluations cognitives. Dans la vie quotidienne, l'accumulation de petits déficits dans plusieurs domaines peut mettre la personne en échec et entraîner une vraie souffrance. Cette hypothèse correspond à l'intuition clinique des orthophonistes avec lesquelles nous avons échangé à ce sujet et à nos impressions sur les discussions avec les patients et leurs familles.

Dans ce contexte, nous pouvons rappeler la thèse de Jansen et coll. (2005) selon laquelle les troubles cognitifs subtils sont invisibles et seule la personne concernée peut les discerner. Par conséquent, nous soulignons l'importance de la notion de plainte subjective.

8 Hypothèse 8 : les effets de la fatigue

Nous avons postulé que malgré la présence d'une fatigue physique après la chimiothérapie, celle-ci ne serait pas corrélée aux résultats des tests de langage et de mémoire. Cette hypothèse a été confirmée.

En clinique, les troubles cognitifs sont encore souvent mis sur le compte de la fatigue. Stewart et coll. (cités par McDougall, 2014) décrivent cette situation où la fatigue physique, le vieillissement, ou l'anxiété et la dépression sont incriminés pour un déclin de la mémoire après la chimiothérapie. La fatigue est effectivement un des symptômes les plus sérieux pendant le traitement (Vandenbossche et coll., 2009), et qu'il peut se prolonger dans le temps. Une fatigue sévère serait persistante dans le deuxième semestre de la première année après le traitement chez 22% de patients (Goedendorp & coll., 2013). Notre étude, qui se situe dans une période comparable, a révélé une fatigue que nous avons estimée importante chez 16% des patientes (voir Figure 23). Malgré la fréquence de la fatigue chimio-induite, de nombreuses études réfutent le lien causal entre la fatigue physique et la survenue des troubles cognitifs.

Pour examiner les relations entre la fatigue et les fonctions cognitives, nous avons utilisé les coefficients de corrélation entre l'échelle de fatigue Pichot (l'échelle de 0 à 10 et le questionnaire) et les épreuves. Ces coefficients sont représentés dans la Figure 23.

Les coefficients de corrélation ne révèlent pas de lien entre les deux paramètres, fatigue et cognition, à l'exception d'une épreuve. Les fluences alternées (Set test) sont la seule épreuve significativement corrélée à l'échelle de fatigue Pichot. Ce lien entre les deux domaines signifie que la fatigue influencerait sur les aptitudes cognitives nécessaires à la réalisation de la tâche. Ici, il s'agit en premier lieu des fonctions exécutives, puis d'autres fonctions sont également sollicitées, comme l'accès au lexique phonologique pour la disponibilité du mot et l'accès au lexique sémantique. En résumé, les tâches dans lesquelles les performances co-varient avec le sentiment de fatigue

seraient celles qui sollicitent principalement les fonctions exécutives, l'attention et la flexibilité mentale.

8.1 La plainte cognitive et la fatigue

Pour mesurer la plainte cognitive après la chimiothérapie et l'effet sur la qualité de vie, la communauté scientifique dispose de l'auto-questionnaire FACT-Cog. Pour estimer l'impact de la fatigue, nous avons utilisé l'échelle Pichot.

L'étude de Minton et Stone (2012) a montré que les patientes avec une fatigue consécutive à la chimiothérapie avaient une qualité de vie réduite selon les questionnaires subjectifs. Nous nous attendions donc à une corrélation plus forte entre l'échelle Pichot et le FACT-Cog, or elle n'est pas significative. Sur la base des coefficients de corrélation, nous avons résumé les liens entre les épreuves et la plainte cognitive et la fatigue. Ils sont visualisés dans la Figure 26 ci-dessous.

	la plainte cognitive	la fatigue
les épreuves langagières et mnésiques	-	-
la compréhension syntaxique	?	-
les fluences alternées (Set test)	-	+

Figure 25 : Corrélations entre les domaines investigués et la plainte cognitive (FACT-Cog V3) et la fatigue (l'échelle Pichot). « - » absence de corrélation, « + » corrélation, « ? » à investiguer.

9 Les performances cognitives par patiente

Le récapitulatif des résultats par patiente dans la partie Présentation des résultats indique d'importantes disparités entre les patientes. Toutes les patientes ne sont pas en difficulté dans les mêmes domaines cognitifs et avec la même intensité. Une patiente affiche tous les résultats dans la normale, toutes les autres ont au moins deux domaines abaissés.

Le trouble cognitif subtil touche de nombreux domaines. Cependant, tous les domaines ne sont pas abaissés chez le même sujet, et la liste de domaines altérés varie d'un individu à l'autre. Ceci peut expliquer le fait que seule la patiente ressent ses difficultés, sans que l'environnement s'en aperçoive et sans que les résultats aux évaluations de groupes soient révélateurs. Il est probable que la personne ait recours aux stratégies de compensation dans les activités de la vie quotidienne et qu'elle se « débrouille », au prix d'efforts plus importants. On peut supposer que seule une évaluation sensible et ciblée peut mettre en évidence ces troubles fins mais pénalisants.

Les domaines les plus touchés sont la mémoire et les fonctions exécutives, avec l'empan et la mémoire épisodique pour la première, et les fluences catégorielles alternées pour les secondes. La vitesse de traitement semble également affectée, au vu d'un ralentissement dans la tâche de compréhension syntaxique chez certaines patientes.

Ces résultats corroborent l'idée que les domaines les plus vulnérables à la chimiothérapie sont la mémoire, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement.

II Limites méthodologiques

Notre étude comporte plusieurs limites méthodologiques, principalement dues à son format d'étude pilote. Les biais que nous avons répertoriés concernent la population et l'absence d'un groupe contrôle, l'absence de la ligne de base, les épreuves utilisées et les seuils d'altérations cognitives, et enfin les variables contrôles.

Notre étude comprend un faible nombre de sujets (12) ce qui pose d'évidentes limitations aux traitements statistiques et empêche la généralisation des conclusions. Plusieurs raisons expliquent pourquoi nous avons travaillé avec seulement douze patientes. Nous avons réalisé l'inclusion des patientes avec un maximum de rigueur possible sur le plan méthodologique en ce qui concerne les principaux critères : le type de cancer (cancer du sein), le traitement (TC4 et TAC6) et le délai depuis la fin du traitement. Le calendrier des expérimentations du mémoire et le délai depuis la fin du traitement nous ont également contraintes à limiter la sélection des patientes. Nous avons trouvé une seule équipe prête à nous accueillir dans son service pour nous permettre la réalisation des expérimentations. Les délais imposés par la demande de CPP ont réduit le temps disponible pour l'expérimentation. La conséquence de ces nombreuses contraintes a été un nombre restreint de patientes qui répondaient aux critères d'inclusion. Nous n'avons pas constitué un groupe contrôle ce qui aurait donné plus de validité à nos résultats. Cette démarche n'a pas été prévue par le protocole car nous postulions que les épreuves normalisées étaient suffisantes pour détecter les troubles visés. En outre, la constitution d'un groupe contrôle aurait nécessité une durée de projet plus importante. Avec un groupe de patientes plus important, d'autres analyses pourraient être réalisées, notamment des corrélations inter et intra individuelles.

Le recrutement des patientes a pu introduire quelques biais dans l'étude. Après la sélection des 28 patientes correspondant aux critères d'inclusion dans la base de données, nous avons envoyé des courriers à l'ensemble de ces patientes. En retour, nous avons reçu 13 réponses positives. Ce que nous ne pouvons pas analyser sont les raisons de refus qui potentiellement peuvent constituer un biais à notre étude.

Autre facteur sujet à critique est le niveau socio-culturel qui est globalement élevé. Effectivement, toutes les participantes avaient un niveau d'étude de Bac au minimum. Nelson & Suls (2013) avaient rencontré la même difficulté, toutes les participantes de leur étude avaient un haut niveau d'éducation, ce qui aurait conduit, selon les chercheurs, à une sous-évaluation des troubles.

L'utilisation de la ligne de base s'est avérée difficile à mettre en œuvre dans le cadre du présent mémoire pour des raisons éthiques et temporelles. Cependant, elle apparaît comme un élément incontournable dans les études sur les troubles cognitifs chimio-induits. Il s'agirait du seul moyen de mesurer une diminution des performances cognitives en tenant compte des variations intra-individuelles.

Le choix des épreuves utilisées est également critiquable. Nous avons sélectionné des tests et échelles pour une évaluation rapide et représentative des fonctions langagières et mnésiques, avec des mesures de plainte cognitive et de fatigue. Nous souhaitions proposer un protocole court d'une trentaine de minutes en entretien unique, ce qui ne nous a pas laissé le temps d'explorer plus finement le langage. Nous avons initialement envisagé d'intégrer une évaluation plus spécifique du langage élaboré.

L'ordre de passation des épreuves peut constituer un biais. Nous avons fait le choix de faire passer en premier lieu les épreuves qui demandent plus de concentration, pour aller vers les auto-questionnaires en fin de la passation. Ainsi, l'épreuve de mémoire épisodique se trouve en dernier et peut avoir subi les effets de fatigue. De même, les patientes ont rempli l'auto-questionnaire de plainte cognitive après les épreuves de mémoire, ce qui a pu les pénaliser et ainsi accroître leur sentiment de moindre efficacité.

Avec un faible nombre de sujets, nous n'avons pas la possibilité de varier l'ordre des épreuves pour effacer ces différents effets.

Plusieurs variables parasites n'ont pas pu être contrôlées dans notre étude, il nous a été pratiquement impossible de les isoler. Au prix de ces biais méthodologiques, nous avons tenu à assurer l'homogénéité de l'échantillon sur les critères cités ci-dessus (type de cancer, traitement et délai). La première variable importante non contrôlée a été l'hormonothérapie. Cette dernière aurait une influence sur les fonctions cognitives et il aurait été préférable de l'isoler. Cela n'a pas été possible, car la majorité des patientes étaient sous traitement par Tamoxifène®. La ménopause est également un facteur d'altérations cognitives ; or toutes nos patientes se trouvaient dans un état péri-ménopausal (naturel ou chimio-induit). En ce qui concerne l'âge, se pose la question de savoir si le déclin des fonctions cognitives est dû au vieillissement naturel ou aux effets de la chimiothérapie.

Nous avons précédemment présenté l'importance des troubles psychologiques, telles l'anxiété et la dépression. Nous n'avons pas pu les mesurer avec des échelles spécifiques et n'avons pas intégré dans l'étude l'éventuelle prise d'anti-dépresseurs. Le seul moyen d'éliminer les effets aigus de la détresse psychologique a été le choix du moment où nous avons réalisé les évaluations, c'est-à-dire à 6 mois en moyenne après la fin du traitement par chimiothérapie. Cette démarche nous a permis de limiter les effets aigus de la chimiothérapie.

III Perspectives

1 Implications théoriques et cliniques de la recherche sur les troubles chimio-induits

L'élucidation des troubles chimio-induits devient primordiale chez les survivantes du cancer. Grâce aux traitements actuels, leur nombre augmente et elles désirent retrouver une vie « normale » après la maladie. Les patientes supportent des effets négatifs sur plusieurs plans, physique, psychologique et cognitif. Sur le plan psychologique, elles continuent à vivre le sentiment d'incertitude concernant l'avenir, la peur d'une rechute ; sur le plan cognitif elles tentent de se débrouiller avec les effets secondaires imprévus qui se manifestent à plus ou moins long terme.

Dans ce contexte, la question de la qualité de vie après le cancer prend tout son sens. C'est pour cela qu'il y a nécessité à évaluer l'incidence, les délais, les domaines concernés, les effets fonctionnels sur la cognition, ainsi que les facteurs de risque (Wefel & coll., 2011).

A ce jour, il n'existe pas de traitement préventif ou curatif des troubles cognitifs consécutifs à la chimiothérapie. Il est important, selon Nelson & Suls (2013), de comprendre les mécanismes sous-jacents afin de permettre aux patients de développer et de maintenir des stratégies, et ceci avant, pendant et après le traitement. Notre travail, en tant que thérapeute, sera donc de les accompagner dans la préparation, la récupération et la compensation. Sur le plan médical, grâce aux investigations interdisciplinaires, la connaissance des mécanismes des troubles cognitifs permettra de choisir des options thérapeutiques, par exemple entre les cytokines et les neuroprotecteurs (Wefel et coll., 2004).

Une autre implication de la recherche sur les troubles chimio-induits concerne la question qui est de savoir quelles patientes auraient besoin d'une remédiation. Nous avons vu que l'incidence sur la qualité de vie n'est pas en relation avec le statut cognitif ; le bien-être du patient dépend de sa vie d'avant, de ses exigences personnelles, familiales et professionnelles. La recherche pourrait nous permettre de fixer les critères

pour déterminer les besoins des patientes, les seuils de souffrance pour lesquels une intervention s'avère nécessaire. Ainsi, les patientes avec une plainte pourraient recevoir une évaluation neuropsychologique complète, afin que les professionnels puissent réaliser un diagnostic différentiel et proposer des traitements (Wefel et coll., 2004). Donc une connaissance approfondie des besoins des survivantes du cancer sera essentielle à la création de programmes de réhabilitation optimisés. Les patientes sont souvent en manque d'information, de prise en charge pour la réduction des effets secondaires et de soutien psychologique (Sanson-Fisher R., Girgis A., Boyes A., Bonevski B., Burton L., Cook P. cités par Cheng et coll., 2014).

Parmi les femmes que nous avons rencontrées dans le cadre de l'étude, certaines suivaient un programme de remédiation et reconnaissaient les bienfaits de ces séances. Cependant, nous avons observé une déception quant à leur état cognitif particulier dans lequel elles se sont retrouvées après la chimiothérapie, et auquel elles n'ont pas été préparées. Ce qui semble le plus difficile à supporter est le fait que les pertes subies n'ont pas été reconnues. L'inattention, le manque du mot, la perte de mémoire, la lenteur ont été banalisés. Certaines patientes ont exprimé un sentiment d'injustice et d'amertume face à cette situation. Une patiente nous a confié son sentiment en ces mots : « Seulement, si on m'avait dit avant ... » Ceci illustre bien le manque de reconnaissance des troubles et l'absence d'information à l'attention des patientes.

2 Amélioration des choix méthodologiques dans la recherche

L'évaluation orthophonique des compétences langagières dans le cadre d'une recherche d'altérations cognitives après la chimiothérapie devrait tenir compte du fait que les troubles sont souvent fins et difficilement détectables avec des outils standard. Dans notre étude, nous avons ciblé le langage complexe avec la tâche de compréhension syntaxique, la disponibilité du mot avec les fluences, la mémoire verbale avec les empan et le rappel. Dans le cas des troubles cognitifs subtils, il serait souhaitable d'explorer prioritairement le langage élaboré, avec des épreuves portant sur la pragmatique du langage et les inférences.

Les évaluations physiologiques par neuro-imagerie ont révélé des changements structurels neuronaux (Monje & Dietrich, 2012), et le profil chimio-induit correspondrait aux anomalies sous-corticales (Silverman et coll. cités par Vardy & Tannock, 2007). Par conséquent, des protocoles d'évaluation composés de tests sensibles aux manifestations des anomalies sous-corticales pourraient être envisagés à l'avenir.

Sur le plan méthodologique, une étude idéale serait, selon le groupe de travail international ICCTF (Wefel 2001), randomisée, avec des sujets contrôle, prospective, longitudinale, avec une ligne de base et un suivi à long terme.

La ligne de base est, selon Minisini et coll. (2004), indispensable aux études. Elle permettrait de mesurer l'évolution du statut cognitif en contrôlant le facteur de la réserve cognitive. Il serait possible de la mettre en œuvre avec un encadrement spécifique, adapté à la personne dans une période de vulnérabilité. A la suite de nos rencontres avec les patientes, nous pensons qu'il est possible de suivre cette méthodologie. Le CPP (Le Comité de Protection des Personnes) continuera à jouer le rôle de protection des patientes soumises aux évaluations à des moments d'extrême fragilité psychologique.

Selon Kaiser et coll. (2014), le déficit cognitif peut se manifester avant le début du traitement, c'est pourquoi il est nécessaire de recourir à des études longitudinales intra-sujet. D'une part, la comparaison avec les données normées sur une population saine pose problème. D'autre part, il est difficile d'apparier deux sujets malades, un patient qui va avoir une chimiothérapie et un autre patient qui n'en aura pas, car c'est précisément la chimiothérapie à venir qui cause un niveau de stress important, ce stress étant un facteur de diminution des performances cognitives. De plus, l'appariement s'avère d'autant plus

difficile que les patients qui n'ont pas besoin d'une chimiothérapie ont des cancers moins graves.

Le type de traitement influence probablement sur le degré des troubles cognitifs ; il serait donc intéressant de faire des études comparatives entre des groupes avec des protocoles et doses différentes, car certains protocoles sont reconnus comme plus toxiques que d'autres.

En ce qui concerne les outils d'évaluation, le groupe ICCTF (Wefel 2001) a étudié les conditions d'évaluation des troubles cognitifs chimio-induits sur le plan clinique et théorique. Il préconise 4 tests neuropsychologiques : Hopkins verbal learning test-revised (liste de mots – rappel libre, rappel différé et reconnaissance de mots), Trail making test (fonctions exécutives), Controlled oral word association (fluences) et Multilingual aphasia examination (expression orale et écrite, compréhension orale et écrite, praxies bucco-faciales).

Dans les études à l'avenir, il serait indispensable d'inclure des échelles de dépression et d'anxiété. Les échelles le plus fréquemment utilisées sont par exemple Hamilton depression et Hamilton anxiety rating scale.

3 Orthophonie en oncologie

La chimiothérapie altère les compétences langagières et communicationnelles. De ce fait, l'approche orthophonique doit s'inscrire dans la recherche scientifique et la gestion des troubles cognitifs chimio-induits, et proposer une intervention en diagnostic et prise en soins.

En recherche, l'orthophonie peut contribuer à la compréhension du phénomène de « chemobrain ». Selon Nelson & Suls (2013), il faut adopter de nouvelles perspectives multidisciplinaires. Il est primordial de prendre en compte non seulement les tests neuropsychologiques traditionnels, mais également la neuroimagerie, les biomarqueurs, les mesures alternatives et « computational modeling » (les tâches complexes décomposées en leurs constituants). Il faudra chercher à comprendre le démarrage, la durée et réversibilité des troubles, ainsi que les processus cognitifs et zones cérébrales concernés.

La neuro-imagerie semble prometteuse dans l'analyse fine des processus cognitifs dans lesquels interviennent les mécanismes de compensation. Il serait possible de mener une étude sur les activations cérébrales pendant les tâches langagières.

Dans toutes les phases de l'accompagnement des patients, l'orthophonie et la neuropsychologie sont parfaitement complémentaires : évaluation pré et post traitement, remédiation, compensations et adaptations. Cependant, en ce qui concerne les programmes de remédiation existants, l'état actuel des connaissances ne permet pas encore de savoir si la stimulation cognitive permet de réduire les troubles cognitifs (McDougall & coll., 2014).

De plus, à l'instar d'accompagnement des patients et leurs aidants en neurologie, face à un trouble langagier important, un travail avec la famille peut également être imaginé. La souffrance des aidants serait importante, car au-delà de 2 ans, les conjoints auraient le même niveau de dépression que leur époux survivant du cancer (Mitchell & coll., 2013).

4 Apport de notre étude pour de prochains travaux de recherche

Notre étude, réalisée dans le cadre d'un mémoire de recherche en orthophonie, est une étude pilote. Malgré le fait que le phénomène de « chemobrain » soit apparu il y a une trentaine d'années, la clinique en France en est encore dans ses débuts quant à la reconnaissance, au diagnostic et à la gestion des troubles cognitifs chimio-induits. Dans le cadre de notre mémoire, nous avons été présents dans différents services de l'hôpital

où nous avons parlé de notre sujet de recherche. Si les médecins oncologues sont au courant de la problématique, il n'en est pas de même pour les autres soignants. Notre expérience sur le terrain nous prouve que le projet a suscité un vif intérêt et a sensibilisé les personnels au contact des malades, et nous espérons que la réflexion sur le sujet se poursuivra.

Les épreuves réalisées auprès des patientes après chimiothérapie relèvent du domaine de la neuropsychologie. Aucune étude, à notre connaissance, n'a été réalisée par les orthophonistes ; le langage est exploité avec des outils de la neuropsychologie et analysé uniquement de son point de vue. L'originalité de notre approche et notre objectif ont été d'intégrer dans l'étude les troubles phasiques et de la communication. Nous avons sélectionné une épreuve de compréhension syntaxique qui fait appel à des processus complexes, langagiers, mnésiques, attentionnels. Elle se rapproche des situations écologiques et a des implications directes dans la vie quotidienne car elle contribue aux compétences langagières du sujet. Or, cette tâche n'est pas significativement altérée en comparaison aux autres épreuves. L'hypothèse d'une compensation en situation écologique peut être avancée, avec des limites cependant dans certaines situations.

CONCLUSION

IV Conclusion

Les premiers traitements néoplasiques sont apparus il y a 40 ans environ, et leurs effets neurotoxiques sont connus depuis une trentaine d'années. Les survivants du cancer ont nommé leur état particulier qui se prolongeait dans le temps « chemobrain », ou « la tête dans le brouillard ». Depuis, de nombreuses études ont été réalisées dans le but de comprendre les mécanismes sous-jacents aux troubles cognitifs chimio-induits, mais l'état actuel de connaissance n'est pas encore suffisant. La recherche doit se poursuivre pour comprendre leurs causes, leur apparition, leur évolution. Les dernières préoccupations concernent le retentissement sur la qualité de vie des patients et les programmes de remédiation cognitive.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent, et la survivance des patientes atteint 90% 5 ans après la maladie. Le cancer a acquis le statut d'une maladie chronique ce qui a des implications sur le suivi et la prise en charge à long terme des patientes.

Après la maladie et les traitements, les femmes souhaitent recouvrer une vie normale, mais elles se découvrent avec une « constellation » persistante de troubles cognitifs invalidants. Les atteintes les plus fréquentes touchent les fonctions exécutives, la mémoire, la vitesse de traitement, l'attention, la concentration, ainsi que les fonctions psychomotrices et visuo-spatiales, toutes ces fonctions étant impliquées dans le traitement langagier, en particulier élaboré. Les altérations cognitives sont subtiles, et souvent seule la patiente serait capable de les percevoir.

La recherche de mécanismes des troubles chimio-induits est complexe. Les évaluations physiologiques par neuro-imagerie ont révélé des changements structurels et fonctionnels, principalement de l'hippocampe. Ainsi, le profil du fonctionnement altéré correspondrait à celui des sujets avec des anomalies sous-corticales. Le cortex frontal serait également touché, ce qui contribue à l'explication des importants troubles des fonctions exécutives. Les évaluations neuropsychologiques normalisées ont détecté généralement un fonctionnement dans les limites « normales », bien qu'en dessous de la moyenne. Les auto-questionnaires de plainte cognitive n'ont pas été corrélés avec les résultats des tests neuropsychologiques. La fatigue est souvent tenue responsable des troubles cognitifs, cependant, les études ne décèlent pas toujours la corrélation entre les deux variables. Les patientes peuvent subir effectivement une fatigue importante, mais il y aurait d'autres mécanismes responsables des troubles cognitifs observés. En revanche, la détresse psychologique, fréquemment présente et ce pendant longtemps, aurait une répercussion sur les fonctions cognitives.

L'objectif de notre étude pilote a été d'étudier les troubles cognitifs après la chimiothérapie chez des patientes en rémission du cancer du sein. Nous avons ciblé les fonctions langagières et mnésiques, et avons cherché les relations entre les altérations cognitives d'un côté, et la plainte cognitive subjective et la fatigue de l'autre. Nous avons introduit, pour la première fois, une nouvelle dimension dans l'évaluation du langage avec l'épreuve de compréhension syntaxique qui sollicite des traitements complexes.

Nos observations corroborent les résultats des études décrits dans la littérature et montrent des atteintes subtiles et multiples. Les fonctions exécutives semblent être les plus affectées. S'agissant de fonctions transversales, il y aurait des conséquences sur plusieurs domaines de la cognition. Les mémoires à court terme et de travail seraient toutes deux atteintes de manière subtile. La mémoire épisodique subirait une altération sévère avec une proportion importante de résultats pathologiques. La disponibilité du mot semble également perturbée, surtout les fluences catégorielles alternées dans lesquelles les fonctions exécutives jouent un rôle important. La baisse de l'efficacité à l'épreuve de

compréhension syntaxique n'a pas été corrélée à la mémoire à court terme et de travail, malgré les liens entre les deux processus. Enfin, la plainte cognitive et l'état de fatigue n'ont pas été corrélés aux résultats des épreuves, ni entre eux, et ces données sont conformes à la littérature.

Les résultats par patiente et non par groupe montrent que les troubles cognitifs subtils peuvent affecter tous les domaines, sans les envahir tous chez le même sujet. Ceci peut être une explication à un sentiment de perte chez les patientes, sans que des troubles cognitifs soient facilement repérables dans les activités de la vie quotidienne. Il est possible que les patientes, avec des altérations légères dans plusieurs domaines compensent, au prix d'une surcharge cognitive entraînant une fatigue. Dans ce contexte, seuls des outils d'évaluation sensibles et ciblés pourraient détecter le trouble cognitif subtil consécutif à la chimiothérapie.

Les implications de la recherche sur les troubles chimio-induits sont nombreux. En premier lieu elles concernent la qualité de vie des survivants du cancer. En l'absence de traitements préventifs ou curatifs, les professionnels de santé devront intervenir auprès des patientes dans les phases avant, pendant et après la chimiothérapie. L'affinement des connaissances des mécanismes sous-jacents aux troubles permettront de bâtir des projets thérapeutiques adaptés et efficaces.

REFERENCES

ANAES. (2000). Suivi psychologique des patients ayant été traitées pour un cancer du sein non métastasé. Paris : Editions E.D.K.

Argyriou A.A., Assimakopoulos K., Iconomou G., Giannakopoulou F., Kalofonos H.P. (2011). Either Called “Chemobrain” or “Chemofog,” the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41, 126-139.

Cardebat D., Doyon B., Puel M., Goulet P., Joannette Y. (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta neurol Belg.* 90(4) : 207-17. (in French)

Castel H. (2010). Que peuvent nous apporter les modèles animaux dans la compréhension des troubles cognitifs en cancérologie? 2ème symposium « Fonctions cognitives et cancer ». Récupéré le 18 novembre 2014 du site du Cancéropôle Nord-Ouest : http://www.canceropole-nordouest.org/fileadmin/user_upload/Documents/axe4/2010/2010_26mars_symposiumAxe4_CR.pdf

Chen X., Zhu Ch., Li J., Qiu L., Zhang L., Yu F., Ye R., Zhang J., Wang K. (2013). Dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy : A neuropsychological study. *Brain Research*, 1533, 63-72.

Cheng K.K.F., Devi R.D., Wong W.H., Koh C. (2014). Perceived symptoms and the supportive care needs of breast cancer survivors six months to five years post-treatment period. *European Journal of Oncology Nursing*, 18, 3-9.

Cheung Y.T., Foo Y.L., Shwe M., Tan Y.P., Fan G., Yong W.S., Madhukumar P., Ooi W.S., Chay W.Y., Dent R.A., Ang S.F., Lo S.K., Yap Y.S., Ng R., Chan A. (2014). Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy : Cognitive function (FACT-Cog) in breast cancer patients. *Journal of clinical epidemiology*, 67, 811-820.

Cheung Y.T. & Chan A. (2015). Correspondance personnelle du 27 janvier 2015.

Collins B. (2010). « Chemofog » : impact du cancer et des traitements sur les fonctions cognitives. Où en sommes-nous en 2010 ? 2ème symposium « Fonctions cognitives et cancer ». Récupéré le 18 novembre 2014 du site du Cancéropôle Nord-Ouest : http://www.canceropole-nordouest.org/fileadmin/user_upload/Documents/axe4/2010/2010_26mars_symposiumAxe4_CR.pdf

Croisile B. (2008). L'histoire du lion. In Hugonot-Diener L., Barbeau E., Michel B.F., Thomas-Antérion C., Robert P. Grémoire: tests et échelles de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés (pp109-112). Marseille, Solal.

Delage H., Frauenfelder U.H. (2012). Développement de la mémoire de travail et traitement des phrases complexes : Quelle relation ? Université de Genève, Laboratoire de Psycholinguistique Expérimentale, Suisse. Disponible sur <http://www.unige.ch/fapse/psycholinguistique/files/6114/2183/7402/pdf.pdf> (consulté le 26 mars 2015)

Dumont A. (2010). Mémoire et langage. Issy-les-Moulineaux : Edition Masson.

EUROPA DONNA FRANCE. Les traitements – la chimiothérapie. (2014). Disponible sur : <http://www.europadonna.fr/4.aspx?page=2&sr=8> (consulté le 4/12/2014)

FACIT. (2008). FACT-Cog V3, l'auto-questionnaire de plainte cognitive. Correspondance personnelle du 27 mars 2015.

Falletti M.G., Sanfilippo A., Maruff P., Weih L., Phillips K.A. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer : A meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition*, 59, 60-70.

FONDATION ARC. Les traitements des cancers du sein - la chimiothérapie. (2013). Disponible sur : <http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-sein/les-traitements-des-cancers-du-sein-la-chimiotherapie.html> (consulté le 4 décembre 2014)

Ganz P.A., Kwan L., Castellon S.A., Oppenheim A., Bower J.E., Silverman D.H.S., Cole S.W., Irwin M.R., Ancoli-Israel S. Belin T.R. (2013). Cognitive complaints after breast cancer treatments : examining the relationship with neuropsychological test performance. *Journal of the National Cancer Institute*, 105, 791-801.

Gardenas J. et coll. (2002). Echelles et outils d'évaluation en médecine générale. Le généraliste, supplément n° 2187. Disponible sur : http://www.sideralsante.fr/repository/pdfs/55_evaluation_de_la_fatigue_echelle.pdf (récupéré le 18 mai 2014)

Gierski F., Ergis A.M. (2004). Les fluences verbales : aspects théoriques et nouvelles approches. *L'année psychologique* n°2, 104, 331-359.

Goedendorp M.M., Gielissen M.F.M., Verhagen C.A.H.H.V.M., Bleijenberg G. (2013). Development of fatigue in cancer survivors : a prospective follow-up study from diagnosis into the year after treatment. *Journal of pain and symptom management*, 45, 213-222.

Goedendorp M.M., Knoop H., Gielissen M.F.M., Verhagen C.A.H.H.V.M., Bleijenberg G. (2014). The effects of cognitive behavioral therapy for postcancer fatigue on perceived cognitive disabilities and neuropsychological test performance. *Journal of pain and symptom management*, 47, 35-44.

GRECO. (sous presse). Grémots, batterie d'évaluation du langage dans les pathologies neurodégénératives. Editions De Boeck/Solal.

Grégoire J., Van Der Linden M. (1997). The effect of age on forward and backward digit spans. *Aging, neuropsychology and cognition* 4, 140-149.

Hutchinson A.D., Hosking J.R., Kichenadasse G., Mattiske J.K., Wilson C. (2012). Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Review*, 38, 926-934.

INCA. (2008). Comprendre la chimiothérapie, Collection Guides patients Cancer Info. Octobre 2008.

INCA. (2012). Etude sur l'annonce du diagnostic de cancer et le ressenti des malades en 2011. Mai 2012.

INCA. (2013). Les traitements des cancers du sein, Collection Guides patients Cancer info. Octobre 2013.

Janelins M.C., Kohli S., Mohile S.G., Usuki K., Ahles T.A., Morrow G.R. (2011). An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction : current status. *Seminars of Oncology*, 38, 431-438.

Jansen C.E., Miaskowski Ch., Dodd M., Dowling G., Kramer J. (2005). A metaanalysis on studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 104, N°10, 2222-2233.

Jim H.S.L., Phillips K.M., Chait S., Faul L.A., Popa M.A., Lee Y.H., Hussin M.G., Jacobsen P.B., Small B.J. (2012). Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer

survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 29, 3578-35-87.

Joly F. (2013). Impact du cancer et des traitements sur les fonctions cognitives. 2ème séminaire InterCancéropôles – INCa du 18 juin 2013 à Lille. Récupéré le 18 novembre 2014 du site du Cancéropôle Nord-ouest : <http://www.canceropole-nordouest.org/minisites/seminaire-intercanceropoleinca-2013>

Kaiser J., Bledowski C., Dietrich J. (2014). Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*, 54, 33-50.

Koppelmans V., Breteler M.M.B., Boogerd W., Seynaeve C., Gundy Ch., Schagen S.B. (2012). Neuropsychological Performance in Survivors on Breast Cancer More Than 20 years After Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 1080-1086.

Koppelmans V., Breteler M.M.B., Boogerd W., Seynaeve C., Schagen S.B. (2013). Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer; Cognitive impairment, brain structure and risk of dementia. *Oncology Hematology*, 88, 87-101.

Lai J.S., Butt Z., Wagner L., Sweet J.J., Beaumont J.L., Vardy J., Jacobsen P.B., Jacobs S.R., Shapiro P.J., Cella D. (2009). Evaluating the Dimensionality of Perceived Cognitive Function. *Journal of Pain Symptom Management*, 37 (6), p982-955.

Léger I. (2010). La consultation mémoire en cancérologie : expérience de l'IGR. 2ème symposium « Fonctions cognitives et cancer ». Récupéré le 18 novembre 2014 du site du Cancéropôle Nord-Ouest : http://www.canceropole-nordouest.org/fileadmin/user_upload/Documents/axe4/2010/2010_26mars_symposiumAxe4_CR.pdf

Majerus, S. (2008). La mémoire verbale à court-terme : un simple produit des interactions entre systèmes langagiers, attentionnels et de traitement de l'ordre sériel ? *Psychologie française*, 53, 327-341.

McNeil C. (2012). Treating chemobrain : Rehabilitation Therapies Emerge. *Journal of the National Cancer Institute*, 104, 22.

Minisini A., Atalay G., Bottomley A., Puglisi F., Piccart M., Biganzoli L. (2004). What is the effect of systemic anticancer treatment on cognitive function? *Oncology*, 5,273-282.

Minton O., Stone P.C. (2012). A comparison of cognitive function, sleep and activity levels in disease-free breast cancer patients with or without cancer-related fatigue symptom. *BMJ Supportive and Palliative Care*, 2, 231-238.

Mitchell A., Ferguson DW., Gill J., Paul J., Symonds P. (2013). Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 14, 721-732.

Monje M., Dietrich J. (2012). Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult Neurogenesis. *Behavioral Brain Research*, 227, 376-379.

Nelson, WL. & Suls, J. (2013). New Approaches to Understand Cognitive Changes Associated With Chemotherapy for Non-Central Nervous System Tumors. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46, N°5, 707-721.

Reid-Arndt S., Hsieh C., Perry C.M. (2010). Neuropsychological Functioning and Quality of Life During the First Year after Completing Chemotherapy for Breast Cancer. *Psychooncology*, 19 (5), 535-544.

Rondal J.A., Seron X. (2003). *Troubles du langage, Bases théoriques, diagnostic et rééducation*. Ixelles : Edition Mardaga.

Seigers R., Fardell J.E. (2011). Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment : a review of rodent research. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 35, 729-741.

Thomas-Antérion C., Honoré S., Cougny H., Grosmaître C., Laurent B. (2001). Apport de l'épreuve d'évocation lexicale du Set Test dans le dépistage de la maladie d'Alzheimer. *Revue neurologique*, 157 : 11, 1377-1382.

Vandenbossche S. Fery P., Razavi D. (2009). Altérations cognitives et cancer du sein : une revue critique de la littérature. *Bulletin du cancer*, 96, 239-248.

Vardy J., Tannock I. (2007). Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumors. *Oncology Hematology*, 63, 183-202.

Von Ah D., Storey S., Jansen C.E., Allen D.H. (2013). Coping strategies and interventions for cognitive changes in patients with cancer. *Seminars in oncology nursing* n°4, 29, 288-299.

Wefel J.S., Lenzi R., Theriault R., Buzdar A.U., Cruickshank S., Meyers Ch.A. (2004) 'Chemobrain' in breast carcinoma ? *Cancer*, American Cancer Society, 101, 466-75.

Wefel JS., Vardy J., Ahles T., Schagen S.B. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12, 703-708.

Weiss B. (2008). Chemobrain: A translational challenge for neurotoxicology. *NeuroToxicology*, 29, 891-898.

ANNEXES

Annexe 1: Courrier d'accompagnement aux patientes

Recherche clinique
Mme Raymonde MARAVAL-GAGET
Mme Maria MARKOVA
Pavillon 1F Niveau zéro
CENTRE HOSPITALIER LYON SUD
165, chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre-Bénite

Email :

Tél :

Madame Ch. M.
1, rue H.
69000 Lyon

Lyon, le 16 juillet 2014

Madame M.,

Vous avez reçu un traitement par chimiothérapie contre le cancer du sein à l'Hôpital Lyon Sud. Nous souhaitons vous proposer de participer à une étude dans le domaine des soins paramédicaux. Il s'agit d'un entretien d'une trentaine de minutes. Votre participation ne changera en rien votre suivi médical habituel.

Le 24 octobre 2014, vous avez un rendez-vous à l'Hôpital avec D^r B. Si vous acceptez de participer à l'étude, l'entretien pourra avoir lieu après votre rendez-vous avec le médecin. Dans ce cas, merci de prévoir environ une demi-heure.

Afin de participer à l'étude, merci de nous retourner les 2 feuilles « Notice d'information aux patients » et « Fiche de consentement » dans l'enveloppe timbrée ci-jointe.

Dans l'attente de votre réponse, nous vous prions de croire, Madame M., à l'expression de notre meilleure considération.

Maria MARKOVA

Annexe 2 : Notice d'information aux patientes

Madame,

A la suite de la concertation avec votre médecin, nous souhaitons vous proposer de participer à une étude pilote de faisabilité dans le domaine des soins paramédicaux. Il s'agit de quelques épreuves de langage d'une trentaine de minutes environ. Elles ne serviront pas à faire un diagnostic vous concernant, et c'est pour cela qu'ils ne donneront pas lieu à un compte individuel de résultats. Votre participation ne modifiera pas votre prise en charge habituelle, il n'y aura aucune conséquence sur votre suivi médical habituel.

Les résultats feront objet d'un mémoire de recherche en orthophonie et seront publiés dans un article scientifique.

✓ Description de l'étude

L'étude se déroulera lors d'un rendez-vous sous forme d'entretien avec Mme Markova. Il s'agit d'une orthophoniste étudiante compétente pour mener les épreuves. L'entretien se passera à l'hôpital, le jour de votre rendez-vous avec le médecin. Un enregistrement audio sera effectué pour permettre la transcription des réponses données aux tests, il sera détruit dès que les données auront été transcrites. Les seuls désagréments liés à l'étude sont constitués par le temps de l'entretien, elle ne présente pas de risques particuliers.

✓ Informations relatives au droit des patients

Après lecture de ce document et avant signature, nous vous engageons à poser toutes les questions que vous estimerez utiles au professionnel paramédical. Toutes les informations recueillies sur votre état de santé seront traitées dans le respect du secret professionnel. Ces données pourront faire l'objet d'un traitement informatisé et anonymisé, selon les lois bioéthiques « informatique et liberté ». Vous serez libre de vous retirer de l'étude à tout moment sans avoir besoin de justifier votre décision et sans préjudice pour vos soins habituels. Vous pourrez lire les résultats de l'étude globale lorsque celle-ci sera publiée sous forme d'article scientifique. Vos droits d'accès et de rectification relatifs aux informations vous concernant, devront s'effectuer auprès de Mme Markova.

Annexe 3: Fiche de consentement

Etude clinique dans le cadre d'un Mémoire de Recherche en Orthophonie

Hospices Civils de Lyon
Centre hospitalier Lyon Sud
165, chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre-Bénite

Titre de l'étude : *Troubles langagiers et mnésiques à la suite d'un traitement par chimiothérapie chez des femmes en rémission d'un cancer du sein*

De Madame Ch. M.

Madame Maria MARKOVA m'a proposé de participer à la recherche clinique intitulée « *Troubles langagiers et mnésiques à la suite d'un traitement par chimiothérapie chez des femmes en rémission d'un cancer du sein* ». Elle a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser cette étude. Afin d'éclairer ma décision, j'ai reçu et bien compris les points suivants précisés dans la notice d'information joint en annexe : la présente étude est réalisée au cours d'un entretien à l'occasion d'un rendez-vous avec mon médecin et elle ne présente pas de risque particulier, elle n'aura pas de conséquences sur mon suivi médical habituel.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. J'autorise le recueil, la saisie et le traitement des données par des personnes tenues au secret professionnel. J'autorise leur consultation uniquement par des personnes mandatées par Madame Anne Peillon, orthophoniste, maître de mémoire, MCU associé, ISTR UCBL Lyon 1, et éventuellement par un représentant des Autorités de Santé. Si je le désire, je serai libre à tout moment de demander toute information complémentaire ou d'arrêter cette participation sans supporter aucune responsabilité. Tous les résultats globaux pourront être demandés sur simple demande à l'issue de l'étude.

J'ACCEPTÉ DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Fait à, le

Signature de la patiente :

Annexe 4 : Réponse du CPP (Comité de protection des personnes)

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. David PEROL - Vice-président : Mme Pascale CHIFFE-COSTANZO
Secrétaire général : Dr. Daniel ESPINOUSE

Madame Maria MARKOVA
99 grande rue de la Croix Rousse
69004 LYON

Lyon, le 9 avril 2014

N/Réf. : L14-73

Objet : Demande d'avis

Madame,

Le Comité a bien reçu le 8 avril 2014 votre demande relative au projet de recherche intitulé "*Troubles langagiers et mnésiques à la suite d'un traitement par chimiothérapie chez des femmes en rémission d'un cancer du sein*".

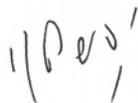
Le but est d'évaluer chez 30 patientes qui ont reçu un traitement adjuvant par chimiothérapie pour un cancer du sein non métastatique l'altération de leurs performances langagières selon l'hypothèse que la chimiothérapie entraînerait une diminution des fonctions cognitives et mnésiques. Les patientes sont bien informées qu'il s'agit d'une étude pilote de faisabilité ne débouchant sur aucun diagnostic, ni modifications de prise en charge.

Le Comité a examiné votre demande au cours de sa séance du 8 avril 2014. Au vu des informations fournies, il considère que cette étude est non interventionnelle et ne nécessite pas l'avis d'un CPP pour être conduite en France.

Cet avis n'est que consultatif et n'a donc pas de valeur légale.

Membres présents à la séance : Dr. D. ESPINOUSE, Mme M. MONTANGE, Dr. D. PEROL, Dr. P. CONY-MAKHOUL, Mme N. FALETTE, Mme R. MARAVAL-GAGET (Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale"); Dr. M. LE GAL, Dr. A. LEPAPE (médecins généralistes); Mme C. KAPITZ, Mme F. TOURAINE-MOULIN (Personnes qualifiées "Ethiques"); Mme S. GANDREAU (Personne qualifiée "Juridique"); Mme C. FABRY (Représentante d'associations de malades et d'usagers de la santé).

Le président de séance,
Dr. David PEROL



Secrétariat : Odette MARITAZ

☎ 04 78 78 27 61 - ☎ 04 78 78 28 58 - E-mail : odette.maritaz@lyon.unicancer.fr

Annexe 5 : L'auto-questionnaire FACT-Cog V3

L'auto-questionnaire FACT-Cog V3	
Mémoire	
4	J'ai eu du mal à trouver mon chemin pour me rendre dans un endroit familier
5	J'ai eu du mal à me souvenir de l'endroit où j'avais mis des choses, comme mes clés ou mon portefeuille
6	J'ai eu du mal à me souvenir d'informations nouvelles, comme des numéros de téléphone ou des instructions simples
18	J'ai dû avoir recours à des listes écrites plus souvent que d'habitude pour ne pas oublier des choses
27	J'ai été capable de me souvenir de choses, comme l'endroit où j'avais laissé mes clés ou mon porte-feuille
28	J'ai été capable de me souvenir de faire des choses, comme prendre mes médicaments ou acheter ce dont j'avais besoin
31	Ma mémoire est aussi bonne qu'elle l'a toujours été
Fluence verbale	
7	J'ai eu du mal à me rappeler du nom d'objet alors que j'étais en train de parler à quelqu'un
8	J'ai eu du mal à trouver le(s) mot(s) juste(s) pour m'exprimer
9	J'ai utilisé un mauvais mot pour désigner un objet
10	J'ai eu du mal à exprimer ce que je voulais dire dans mes conversations avec d'autres personnes
17	J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour m'exprimer clairement
26	J'ai été capable de trouver les mots que je voulais utiliser en parlant à quelqu'un
Concentration	
3	J'ai eu du mal à me concentrer
15	J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour garder le fil de ce que je faisais
25	J'ai été capable de me concentrer
29	Je suis capable d'être attentif et de garder le fil de ce que je suis en train de faire sans effort supplémentaire
Acuité mentale	
1	J'ai eu du mal à construire mes pensées
2	Ma pensée a été lente
16	Ma pensée a été plus lente que d'habitude
30	Mon esprit est aussi vif qu'il l'a toujours été
Résistance à l'interférence	
11	Je suis entré(e) dans une pièce et j'ai oublié ce que j'avais l'intention d'y prendre ou d'y faire
12	J'ai dû faire de gros effort pour être attentive, sinon je faisais des erreurs
13	J'ai oublié le nom de personnes peu de temps après qu'on me les ait présentées
14	Mes réactions dans des situations de la vie de tous les jours ont été lentes
Capacités multitâche	
19	J'ai du mal à garder le fil de ce que je fais si on m'interrompt
20	J'ai du mal à faire des allers-retours entre différentes activités qui demandent de la réflexion
32	Je suis capable de faire des allers retours entre deux activités qui demandent de la réflexion
33	Je suis capable de garder le fil de ce que je suis en train de faire même si on m'interrompt

Visibilité du trouble par l'entourage	
21	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à me souvenir d'informations
22	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à parler clairement
23	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à penser clairement
24	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir l'esprit confus
Impact sur la qualité de vie	
34	Ces problèmes m'ont contrarié/e
35	Ces problèmes ont perturbé ma capacité à travailler
36	Ces problèmes ont perturbé ma capacité à faire des choses que j'aime
37	Ces problèmes ont perturbé ma qualité de vie

Annexe 6 : L'échelle de fatigue Pichot

	pas du tout	un peu	moyennement	beaucoup	extrêmement
Je manque d'énergie.					
Tout demande un effort.					
Je me sens faible à certains endroits du corps.					
J'ai les bras ou les jambes lourdes.					
Je me sens fatigué sans raison.					
J'ai envie de m'allonger pour me reposer.					
J'ai du mal à me concentrer.					
Je me sens fatigué, lourd et raide.					

Quelle est l'intensité de votre fatigue maintenant ? Indication dans une échelle de 0-10.



TABLES DES ILLUSTRATIONS

I Table des figures

Figure 1 : Modèle conceptuel des facteurs pouvant générer des altérations cognitives chez les patientes atteintes d'une affection cancéreuse du sein. (Vandenbossche & coll., 2009, p242)	17
Figure 2 : Exemple d'item de l'épreuve de compréhension syntaxique de la batterie Grémots.....	31
Figure 3 : Processus de constitution de l'échantillon.....	35
Figure 4 : Résultats par patiente à l'épreuve de compréhension syntaxique : scores de bonnes réponses et temps de passation.	39
Figure 5 : Résultats en scores z à l'épreuve de fluences catégorielles alternées (Set test) par patiente	40
Figure 6 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en fluences catégorielles alternées au Set test.....	40
Figure 7 : Moyennes des scores z des patientes à l'épreuve des fluences phonologiques en P, R et V41	
Figure 8 : Résultats en scores z à l'épreuve de fluences phonologiques en « P » par patiente.....	41
Figure 9 : Résultats en scores z à l'épreuve de fluences phonologiques en R par patiente	42
Figure 10 : Résultats en scores z à l'épreuve de fluences phonologiques en V par patiente	42
Figure 11 : Résultats en scores z à l'épreuve de la mémoire verbale épisodique (rappels immédiat et différé) par patiente	43
Figure 12 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en rappel immédiat à l'épreuve de la mémoire verbale épisodique	43
Figure 13 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en rappel différé à l'épreuve de la mémoire verbale épisodique	44
Figure 14 : Moyennes des scores z des patientes à l'épreuve de mémoire verbale à court terme (empan endroit) et de mémoire verbale de travail (empan envers)	44
Figure 15 : Résultats en scores z à l'épreuve de l'empan endroit par patiente.....	45
Figure 16 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en empan endroit à l'épreuve de la mémoire verbale à court terme	45
Figure 17 : Résultats en scores z à l'épreuve de l'empan envers par patiente.....	46
Figure 18 : Pourcentage de patientes selon les scores obtenus en empan envers à l'épreuve de la mémoire verbale de travail	46
Figure 19 : Comparaison des moyennes des scores obtenus à l'auto-questionnaire FACT-Cog V3 par domaine entre l'étude singapourienne et le présent MRO (mémoire de recherche en orthophonie). Plus le score est bas, plus la plainte cognitive est importante.....	47
Figure 20 : Coefficients de corrélation entre l'auto-questionnaire FACT-Cog V3 et les épreuves.....	47
Figure 21 : Auto-évaluation de fatigue par patiente sur l'échelle Pichot avec les notes entre 0 et 10	48
Figure 22 : Les coefficients de corrélation entre l'échelle de fatigue Pichot (l'échelle de 0 à 10 et le questionnaire) et les épreuves du protocole.	48
Figure 23 : Moyenne des scores z par épreuve. M., mémoire. Compréhension syntaxique est exprimée en moyenne en centiles : centile 38 pour le score et centile 30 pour le temps.	49
Figure 24 : Récapitulatif des résultats par patiente et par épreuve. Mém. – mémoire. Plainte cognitive indique le score à l'auto-questionnaire de plainte cognitive.....	50

Figure 25 : Corrélations entre les domaines investigués et la plainte cognitive (FACT-Cog V3) et la fatigue (l'échelle Pichot). « - » absence de corrélation, « + » corrélation, « ? » à investiguer. 59

II Table des tableaux

Tableau 1: Récapitulatif des caractéristiques de la population des 12 patientes.....	29
Tableau 2 : Récapitulatif du protocole expérimental dans l'ordre de passation.....	34
Tableau 3 : Seuils de gravité appliqués aux résultats de l'étude. Les astérisques indiquent les valeurs proposées par Vardy, Rourke et Tannock (cités par Reid-Arndt, 2010).....	38

III Table des annexes

Annexe 1: Courrier d'accompagnement aux patientes.....	72
Annexe 2 : Notice d'information aux patientes	73
Annexe 3: Fiche de consentement.....	74
Annexe 4 : Réponse du CPP (Comité de protection des personnes).....	75
Annexe 5 : L'auto-questionnaire FACT-Cog V3	76
Annexe 6 : L'échelle de fatigue Pichot	78

TABLE DES MATIERES

ORGANIGRAMMES	2
1 Université Claude Bernard Lyon1.....	2
1.1 Secteur Santé :.....	2
1.2 Secteur Sciences et Technologies :.....	2
2 Institut Sciences et Techniques de Réadaptation FORMATION ORTHOPHONIE	3
REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION	9
PARTIE THEORIQUE	11
I Les troubles cognitifs chimio-induits	12
1 L'historique de la recherche.....	12
2 Le « chemobrain » est une réalité clinique	12
3 Prévalence des troubles cognitifs.....	13
4 « Constellation » de troubles cognitifs.....	13
5 La détresse psychologique	14
II Le parcours de soins	14
1 Types de traitements.....	14
2 Le principe des traitements.....	15
III Les causes multifactorielles des troubles cognitifs chimio-induits	15
1 L'impact des traitements sur la cognition	15
1.1 L'impact de la chimiothérapie sur la cognition	15
1.2 L'impact de la radiothérapie sur la cognition.....	16
1.3 L'impact de l'hormonothérapie sur la cognition	16
2 L'étiologie des troubles	16
2.1 Les aspects psychologiques.....	17
2.2 La fatigue	17
IV Les altérations cognitives modérées	18
1 Plainte subjective vs. déficit objectif.....	18
2 Les moyens d'investigation	18
2.1 Les études animales	18
2.2 Les évaluations physiologiques par neuroimagerie	19
2.3 Les évaluations comportementales	20

2.4	Les questionnaires d'auto-évaluation	20
3	La ligne de base dans les troubles cognitifs subtils	21
4	L'hypothèse compensatoire	21
V	La neurobiologie du langage.....	22
1	La mémoire.....	22
2	Le langage.....	22
3	Les liens entre la mémoire et le langage.....	22
3.1	Les fonctions exécutives.....	23
VI	Quelles réponses apporter aux patientes ?	23
1	Mobilisation de la communauté scientifique.....	23
1.1	Les approches thérapeutiques	23
1.2	Où en est la France ?	24
	PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES	25
I	Problématique	26
II	Hypothèses.....	26
1	Hypothèse générale	26
2	Hypothèses opérationnelles.....	26
2.1	Hypothèse n°1	26
2.2	Hypothèse n°2	27
2.3	Hypothèse n°3	27
2.4	Hypothèse n°4	27
2.5	Hypothèse n°5	27
2.6	Hypothèse n°6	27
2.7	Hypothèse n°7	27
2.8	Hypothèse n°8.....	27
	PARTIE EXPERIMENTATION.....	28
I	Méthode.....	29
1	Population	29
2	Matériel.....	30
2.1	Tâche de compréhension morpho-syntaxique.....	30
2.2	Tâche de fluences catégorielles alternées et phonologiques	31
2.3	Evaluation de la mémoire verbale à court terme et de travail	32
2.4	Evaluation de la mémoire épisodique.....	32
2.5	Auto- évaluation de la plainte cognitive.....	32

2.6	L'échelle de fatigue.....	34
3	Procédures.....	34
PRESENTATION DES RESULTATS.....		36
I	Introduction.....	37
1	Analyse des déviations.....	37
2	Analyse des corrélations.....	37
II	Résultats par domaine	38
1	Compréhension morpho-syntaxique.....	38
1.1	Les scores.....	38
1.2	Les temps de passation	39
2	Fluences verbales	39
2.1	Les fluences catégorielles alternées (Set test)	39
2.2	Les fluences phonologiques en P, R et V (Cardebat).....	40
3	Mémoire verbale épisodique (Histoire du lion)	42
3.1	Rappel immédiat	43
3.2	Rappel différé	43
4	Mémoire verbale à court terme et de travail (empan)	44
4.1	Mémoire verbale à court terme (empan endroit).....	44
4.2	Mémoire verbale de travail (empan envers).....	45
5	Plainte cognitive	46
6	Les effets de la fatigue.....	48
III	Conclusion des résultats.....	49
DISCUSSION DES RESULTATS.....		51
I	Validation des hypothèses	52
1	Hypothèse 1 : compréhension syntaxique	53
2	Hypothèse 2 : fluences verbales catégorielles alternées	53
3	Hypothèse 3 : fluences verbales phonologiques.....	54
4	Hypothèse 4 : mémoire verbale épisodique	54
5	Hypothèse 5 : mémoire verbale à court terme.....	55
6	Hypothèse 6 : mémoire verbale de travail.....	56
7	Hypothèse 7 : plainte cognitive	56
8	Hypothèse 8 : les effets de la fatigue	58
8.1	La plainte cognitive et la fatigue	59
9	Les performances cognitives par patiente	59

II	Limites méthodologiques	60
III	Perspectives	61
1	Implications théoriques et cliniques de la recherche sur les troubles chimio-induits.....	61
2	Amélioration des choix méthodologiques dans la recherche	62
3	Orthophonie en oncologie	63
4	Apport de notre étude pour de prochains travaux de recherche	63
	CONCLUSION	65
IV	Conclusion	65
	REFERENCES	67
	ANNEXES	71
	Annexe 1: Courrier d'accompagnement aux patientes	72
	Annexe 2 : Notice d'information aux patientes	73
	Annexe 3: Fiche de consentement	74
	Annexe 4 : Réponse du CPP (Comité de protection des personnes)	75
	Annexe 5 : L'auto-questionnaire FACT-Cog V3	76
	Annexe 6 : L'échelle de fatigue Pichot	78
	TABLES DES ILLUSTRATIONS	79
I	Table des figures	79
II	Table des tableaux	80
III	Table des annexes	80
	TABLE DES MATIERES	81

MARKOVA Maria

**TROUBLES COGNITIFS APRES LA CHIMIOTHERAPIE CHEZ DES FEMMES EN
REMISSION DU CANCER DU SEIN : ALTERATIONS LANGAGIERES ET
MNESIQUES SIX MOIS APRES TRAITEMENT PAR TC ET TAC**

84 Pages

Mémoire d'orthophonie – UCBL- ISTR – Lyon 2015

RESUME

Les traitements par chimiothérapie seraient responsables d'une « constellation » de troubles cognitifs chez les patientes atteintes du cancer du sein. De nombreuses études ont révélé des atteintes au niveau des fonctions exécutives, de la mémoire et du langage, de la vitesse de traitement, de l'attention, de la concentration et des fonctions psychomotrices et visuo-spatiales. Les troubles sont subtils mais invalidants, et souvent seule la patiente est capable de les déceler. L'objectif de notre étude a été d'étudier les troubles cognitifs, avec un focus sur les fonctions langagières et mnésiques. Nous avons introduit une nouvelle dimension dans l'évaluation du langage après la chimiothérapie, avec l'épreuve de compréhension syntaxique qui sollicite des traitements fin et complexes. Avec un matériel standardisé et normalisé, nous avons évalué les performances des patientes dans quatre domaines : compréhension morpho-syntaxique, fluences verbales phonologiques et catégorielles alternées, mémoire à court terme et de travail, et enfin mémoire épisodique. L'évaluation cognitive a été complétée par un auto-questionnaire de plainte cognitive et une échelle d'auto-évaluation de la fatigue. L'étude a été réalisée auprès de 12 femmes en rémission du cancer du sein primaire non métastatique. Toutes les patientes avaient reçu le traitement TC ou TAC et le temps écoulé depuis la dernière cure était en moyenne de 6,3 mois. Nos observations corroborent les résultats décrits dans la littérature et montrent des atteintes subtiles et multiples. Les fonctions exécutives seraient les plus touchées, avec des répercussions sur plusieurs domaines de la cognition. La plainte cognitive et l'état de fatigue n'ont pas été corrélés aux résultats des épreuves. A l'avenir, un prolongement de notre étude permettrait d'affiner l'étude des conséquences de la chimiothérapie sur le langage, avec des outils sensibles ciblant le langage élaboré, la pragmatique du langage et les inférences.

MOTS-CLES

cancer du sein, chimiothérapie, troubles cognitifs, chemobrain, mémoire, langage, évaluation neuropsychologique

MEMBRES DU JURY

LAFAY-GARCIA Frédérique
LESOURD Mathieu
RODE Gilles

MAITRE DE MEMOIRE

BUSSY Gérald
PEILLON Anne

DATE DE SOUTENANCE

25 juin 2015
