

UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER

FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2015

2015TOU31517

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Anne-Laure AZIZ

Le 17 Avril 2015

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

Directeur de thèse : Professeur Pierre PAYOUX

JURY

| | |
|---|----------------|
| Madame le Professeur Isabelle BERRY | Présidente |
| Monsieur le Professeur Guy LAURENT | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Pierre PAYOUX | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Frédéric COURBON | Suppléant |
| Madame le Docteur Anne JULIAN | Membre Invitée |
| Madame le Docteur Blandine ACKET | Membre Invitée |



UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER

FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2015

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Anne-Laure AZIZ

Le 17 Avril 2015

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

Directeur de thèse : Professeur Pierre PAYOUX

JURY

| | |
|---|----------------|
| Madame le Professeur Isabelle BERRY | Présidente |
| Monsieur le Professeur Guy LAURENT | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Pierre PAYOUX | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Frédéric COURBON | Suppléant |
| Madame le Docteur Anne JULIAN | Membre Invitée |
| Madame le Docteur Blandine ACKET | Membre Invitée |

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|
| Doyen Honoraire | M. ROUGE D. | Professeur Honoraire | M. SALVADOR M. |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHE Y. | Professeur Honoraire | M. BAYARD |
| Doyen Honoraire | M. CHAP H. | Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL B | Professeur Honoraire | M. FABIÉ |
| Professeur Honoraire | M. COMMANAY | Professeur Honoraire | M. BARTHE |
| Professeur Honoraire | M. CLAUX | Professeur Honoraire | M. CABARROT |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE | Professeur Honoraire | M. DUFFAUT |
| Professeur Honoraire | Mme ENJALBERT | Professeur Honoraire | M. ESCAT |
| Professeur Honoraire | M. GEDEON | Professeur Honoraire | M. ESCANDE |
| Professeur Honoraire | M. PASQUIE | Professeur Honoraire | M. PRIS |
| Professeur Honoraire | M. RIBAUT | Professeur Honoraire | M. CATHALA |
| Professeur Honoraire | M. ARLET J. | Professeur Honoraire | M. BAZEX |
| Professeur Honoraire | M. RIBET | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE |
| Professeur Honoraire | M. MONROZIES | Professeur Honoraire | M. CARLES |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS | Professeur Honoraire | M. BONAFÉ |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE | Professeur Honoraire | M. VAYSSE |
| Professeur Honoraire | M. FABRE J. | Professeur Honoraire | M. ESQUERRE |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS | Professeur Honoraire | M. GUITARD |
| Professeur Honoraire | M. GALINIER | Professeur Honoraire | M. LAZORTHE F. |
| Professeur Honoraire | M. LACOMME | Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE |
| Professeur Honoraire | M. BASTIDE | Professeur Honoraire | M. CERENE |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT | Professeur Honoraire | M. FOURNIAL |
| Professeur Honoraire | M. DAVID | Professeur Honoraire | M. HOFF |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER | Professeur Honoraire | M. REME |
| Professeur Honoraire | M. GAUBERT | Professeur Honoraire | M. FAUVEL |
| Professeur Honoraire | Mme LARENG M.B. | Professeur Honoraire | M. FREXINOS |
| Professeur Honoraire | M. BES | Professeur Honoraire | M. CARRIERE |
| Professeur Honoraire | M. BERNADET | Professeur Honoraire | M. MANSAT M. |
| Professeur Honoraire | M. GARRIGUES | Professeur Honoraire | M. BARRET |
| Professeur Honoraire | M. REGNIER | Professeur Honoraire | M. ROLLAND |
| Professeur Honoraire | M. COMBELLES | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT |
| Professeur Honoraire | M. REGIS | Professeur Honoraire | M. CAHUZAC |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS | Professeur Honoraire | M. DELSOL |
| Professeur Honoraire | M. PUJOL | Professeur Honoraire | M. ABBAL |
| Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI | Professeur Honoraire | M. DURAND |
| Professeur Honoraire | M. RUMEAU | Professeur Honoraire | M. DALY-SCHVEITZER |
| Professeur Honoraire | M. BESOMBES | Professeur Honoraire | M. RAILHAC |
| Professeur Honoraire | M. GUIRAUD | Professeur Honoraire | M. POURRAT |
| Professeur Honoraire | M. SUC | Professeur Honoraire | M. QUERLEU D. |
| Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE | Professeur Honoraire | M. ARNE JL |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURS | Professeur Honoraire | M. ESCOURROU J. |
| Professeur Honoraire | M. PONTONNIER | Professeur Honoraire | M. FOURTANIER G. |
| Professeur Honoraire | M. CARTON | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE J. |
| Professeur Honoraire | Mme PUEL J. | Professeur Honoraire | M. PESSEY JJ. |
| Professeur Honoraire | M. GOUZI | | |
| Professeur Honoraire | M. DUTAU | | |
| Professeur Honoraire associé | M. PONTONNIER | | |
| Professeur Honoraire | M. PASCAL | | |

Professeurs Émérites

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| Professeur LARROUY | Professeur JL. ADER |
| Professeur ALBAREDE | Professeur Y. LAZORTHE |
| Professeur CONTÉ | Professeur L. LARENG |
| Professeur MURAT | Professeur F. JOFFRE |
| Professeur MANELFE | Professeur J. CORBERAND |
| Professeur LOUVET | Professeur B. BONEU |
| Professeur SARRAMON | Professeur H. DABERNAT |
| Professeur CARATERO | Professeur M. BOCCALON |
| Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL | Professeur B. MAZIERES |
| Professeur COSTAGLIOLA | Professeur E. ARLET-SUAU |
| | Professeur J. SIMON |

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

| | | | |
|--------------------------|--|--------------------|---------------------------------------|
| M. ADOUE D. | Médecine Interne, Gériatrie | Mme BEYNE-RAUZY O. | Médecine Interne |
| M. AMAR J. | Thérapeutique | M. BIRMES Ph. | Psychiatrie |
| M. ATTAL M. (C.E) | Hématologie | M. BROUCHET L. | Chirurgie thoracique et cardio-vascul |
| M. AVET-LOISEAU H | Hématologie, transfusion | M. BUREAU Ch | Hépat-Gastro-Entéro |
| M. BLANCHER A. | Immunologie (option Biologique) | M. CALVAS P. | Génétique |
| M. BONNEVILLE P. | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. | M. CARRERE N. | Chirurgie Générale |
| M. BOSSAVY J.P. | Chirurgie Vasculaire | Mme CASPER Ch. | Pédiatrie |
| M. BRASSAT D. | Neurologie | M. CHAIX Y. | Pédiatrie |
| M. BROUSSET P. (C.E) | Anatomie pathologique | Mme CHARPENTIER S. | Thérapeutique, méd. d'urgence, addict |
| M. BUGAT R. (C.E) | <i>Cancérologie</i> | M. COGNARD C. | Neuroradiologie |
| M. CARRIE D. | Cardiologie | M. DE BOISSEZON X. | Médecine Physique et Réadapt Fonct. |
| M. CHAP H. (C.E) | Biochimie | M. FOURNIE B. | Rhumatologie |
| M. CHAUVEAU D. | Néphrologie | M. FOURNIÉ P. | Ophthalmologie |
| M. CHOLLET F. (C.E) | Neurologie | M. GAME X. | Urologie |
| M. CLANET M. (C.E) | Neurologie | M. GEERAERTS T. | Anesthésiologie et réanimation chir. |
| M. DAHAN M. (C.E) | Chirurgie Thoracique et Cardiaque | Mme GENESTAL M. | Réanimation Médicale |
| M. DEGUINE O. | O. R. L. | M. LAROCHE M. | Rhumatologie |
| M. DUCOMMUN B. | Cancérologie | M. LAUWERS F. | Anatomie |
| M. FERRIERES J. | Epidémiologie, Santé Publique | M. LEOBON B. | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. FOURCADE O. | Anesthésiologie | M. MAZIERES J. | Pneumologie |
| M. FRAYSSE B. (C.E) | O.R.L. | M. MOLINIER L. | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. IZOPET J. (C.E) | Bactériologie-Virologie | M. OLIVOT J-M | Neurologie |
| Mme LAMANT L. | Anatomie Pathologique | M. PARANT O. | Gynécologie Obstétrique |
| M. LANG T. | Biostatistique Informatique Médicale | M. PARIENTE J. | Neurologie |
| M. LANGIN D. | Nutrition | M. PATHAK A. | Pharmacologie |
| M. LAUQUE D. (C.E) | Médecine Interne | M. PAUL C. | Dermatologie |
| M. LIBLAU R. (C.E) | Immunologie | M. PAYOUX P. | Biophysique |
| M. MAGNAVAL J.F. | Parasitologie | M. PAYRASTRE B. | Hématologie |
| M. MALAVALD B. | Urologie | M. PORTIER G. | Chirurgie Digestive |
| M. MANSAT P. | Chirurgie Orthopédique | M. PERON J.M. | Hépat-Gastro-Entérologie |
| M. MARCHOU B. | Maladies Infectieuses | M. RONCALLI J. | Cardiologie |
| M. MONROZIES X. | Gynécologie Obstétrique | M. SANS N. | Radiologie |
| M. MONTASTRUC J.L. (C.E) | Pharmacologie | Mme SAVAGNER F. | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. MOSCOVICI J. | Anatomie et Chirurgie Pédiatrique | Mme SELVES J. | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mme MOYAL E. | Cancérologie | M. SOL J-Ch. | Neurochirurgie |
| Mme NOURHASHEMI F. | Gériatrie | | |
| M. OLIVES J.P. (C.E) | Pédiatrie | | |
| M. OSWALD E. | Bactériologie-Virologie | | |
| M. PARINAUD J. | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod. | P.U. | |
| M. PERRET B (C.E) | Biochimie | M. OUSTRIC S. | Médecine Générale |
| M. PRADERE B. (C.E) | Chirurgie générale | | |
| M. RASCOL O. | Pharmacologie | | |
| M. RECHER Ch. | Hématologie | | |
| M. RISCHMANN P. (C.E) | Urologie | | |
| M. RIVIERE D. (C.E) | Physiologie | | |
| M. SALES DE GAUZY J. | Chirurgie Infantile | | |
| M. SALLES J.P. | Pédiatrie | | |
| M. SERRE G. (C.E) | Biologie Cellulaire | | |
| M. TELMON N. | Médecine Légale | | |
| M. VINEL J.P. (C.E) | Hépat-Gastro-Entérologie | | |

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. MESTHÉ P.

| P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe | | P.U. - P.H. 2ème classe | |
|---|---|----------------------------|--|
| M. ACAR Ph. | Pédiatrie | M. ACCADBLE F. | Chirurgie Infantile |
| M. ALRIC L. | Médecine Interne | Mme ANDRIEU S. | Epidémiologie |
| M. ARLET Ph. (C.E) | Médecine Interne | M. ARBUS Ch. | Psychiatrie |
| M. ARNAL J.F. | Physiologie | M. BERRY A. | Parasitologie |
| Mme BERRY I. | Biophysique | M. BONNEVILLE F. | Radiologie |
| M. BOUTAULT F. (C.E) | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale | M. BUJAN L. | Uro-Andrologie |
| M. BUSCAIL L. | Hépatogastro-Entérologie | Mme BURARIVIERE A. | Médecine Vasculaire |
| M. CANTAGREL A. | Rhumatologie | M. CHAYNES P. | Anatomie |
| M. CARON Ph. (C.E) | Endocrinologie | M. CHAUFOUR X. | Chirurgie Vasculaire |
| M. CHAMONTIN B. (C.E) | Thérapeutique | M. CONSTANTIN A. | Rhumatologie |
| M. CHAVOIN J.P. (C.E) | Chirurgie Plastique et Reconstructive | M. DELOBEL P. | Maladies Infectieuses |
| M. CHIRON Ph. | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie | Mme DULY-BOUHANICK B. | Thérapeutique |
| Mme COURTADE SAIDI M. | Histologie Embryologie | M. COURBON | Biophysique |
| M. DELABESSE E. | Hématologie | M. DAMBRIN C. | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| Mme DELISLE M.B. (C.E) | Anatomie Pathologie | M. DECRAMER S. | Pédiatrie |
| M. DIDIER A. | Pneumologie | M. DELORD JP. | Cancérologie |
| M. ELBAZ M. | Cardiologie | M. GALINIER Ph. | Chirurgie Infantile |
| M. GALINIER M. | Cardiologie | M. GARRIDO-STOWHAS I. | Chirurgie Plastique |
| M. GERAUD G. | Neurologie | Mme GOMEZ-BROUCHET A. | Anatomie Pathologique |
| M. GLOCK Y. | Chirurgie Cardio-Vasculaire | M. GROLEAU RAOUX J.L. | Chirurgie plastique |
| M. GOURDY P. | Endocrinologie | Mme GUIMBAUD R. | Cancérologie |
| M. GRAND A. (C.E) | Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention | M. HUYGHE E. | Urologie |
| Mme HANAIRE H. (C.E) | Endocrinologie | M. LAFOSSE JM. | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| M. KAMAR N. | Néphrologie | M. LEGUEVAQUE P. | Chirurgie Générale et Gynécologique |
| M. LARRUE V. | Neurologie | M. MARCHEIX B. | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. LAURENT G. (C.E) | Hématologie | M. MARQUE Ph. | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. LEVADE T. | Biochimie | Mme MAZEREEUW J. | Dermatologie |
| M. MALECAZE F. (C.E) | Ophthalmologie | M. MINVILLE V. | Anesthésiologie Réanimation |
| Mme MARTY N. | Bactériologie Virologie Hygiène | M. MUSCARI F. | Chirurgie Digestive |
| M. MASSIP P. | Maladies Infectieuses | M. OTAL Ph. | Radiologie |
| M. PLANTE P. | Urologie | M. ROLLAND Y. | Gériatrie |
| M. RAYNAUD J-Ph. | Psychiatrie Infantile | M. ROUX F.E. | Neurochirurgie |
| M. RITZ P. | Nutrition | M. SAILLER L. | Médecine Interne |
| M. ROCHE H. (C.E) | Cancérologie | M. SOULAT J.M. | Médecine du Travail |
| M. ROSTAING L (C.E) | Néphrologie | M. TACK I. | Physiologie |
| M. ROUGE D. (C.E) | Médecine Légale | M. VAYSSIERE Ch. | Gynécologie Obstétrique |
| M. ROUSSEAU H. | Radiologie | M. VERGEZ S. | O.R.L. |
| M. SALVAYRE R. (C.E) | Biochimie | Mme URO-COSTE E. | Anatomie Pathologique |
| M. SCHMITT L. (C.E) | Psychiatrie | | |
| M. SENARD J.M. | Pharmacologie | | |
| M. SERRANO E. (C.E) | O. R. L. | | |
| M. SOULIE M. | Urologie | | |
| M. SUC B. | Chirurgie Digestive | | |
| Mme TAUBER M.T. | Pédiatrie | | |
| M. VELLAS B. (C.E) | Gériatrie | | |

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L
WOISARD V.

A notre Maître et Présidente du Jury,

Madame le Professeur Isabelle Berry,

Nous souhaitons vous témoigner toute notre gratitude pour avoir accepté de présider ce jury, mais également pour avoir été présente au cours de notre internat. Vous avez été la première à nous recevoir à Toulouse il y a 4 ans de cela, et nous gardons de très bons souvenirs de notre semestre dans votre service de Rangueil.

Nous sommes honorées de vous voir présider ce jury.

Nous vous prions de recevoir l'assurance de notre profond respect.

A notre Maître et Membre du jury,

Monsieur le Professeur Guy Laurent,

Nous sommes honorée de votre présence dans ce jury. Nous vous remercions de nous faire ainsi partager votre grande expertise en Hématologie. Le projet Lymcotep n'aurait pu aboutir sans votre investissement.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse considération,

A notre Maître et Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur Pierre Payoux,

Nous vous remercions d'avoir dirigé ce travail de Thèse avec enthousiasme et passion.

Vous nous avez donné l'envie de nous plonger dans le domaine des Neurosciences et de la Neuro-imagerie, mais également de conserver et de cultiver notre sens clinique, car vous nous avez montré que notre spécialité est riche et passionnante lorsqu'elle se met au service des patients.

Nous vous sommes reconnaissante de votre aide constante, tout au long de notre internat et plus encore ces 6 derniers mois, pour préparer notre avenir professionnel, notamment au travers du projet d'Année Recherche qui est né et se concrétise grâce à vous.

Nous espérons être dignes de votre confiance.

Nous vous exprimons notre gratitude et notre profond respect.

A notre Maître et Membre du jury,

Monsieur le Professeur Jérémie Pariente,

Nous sommes sincèrement honorée de vous voir siéger à ce jury.

Nous gardons des souvenirs particulièrement forts de votre implication auprès de vos patients lors de notre semestre en Neurologie.

Nous admirons également votre disponibilité et votre enthousiasme dans les travaux de recherche que vous avez eu la gentillesse de nous confier.

Nous espérons pouvoir de nouveau dans le futur profiter de vos enseignements.

Veillez recevoir l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Membre du jury,

Monsieur le Professeur Frédéric Courbon,

Nous vous sommes sincèrement reconnaissante de votre accueil chaleureux, de votre disponibilité et de votre pédagogie lors de notre semestre dans votre service de Médecine Nucléaire. Nous avons beaucoup appris en Oncologie nucléaire à vos côtés ainsi qu'en travaillant auprès de votre équipe.

Nous souhaitons vous exprimer notre grand respect et notre considération.

A notre Maître et membre du Jury,

Madame le Docteur Anne Julian,

Cette thèse, issue des travaux que vous menez depuis plusieurs années, n'aurait pas été réalisable sans votre rigueur et votre passion. Nous vous remercions d'avoir accepté que nous en fassions notre travail de thèse. Nous espérons que nos travaux restent fidèles à l'âme de votre projet.

Nous vous remercions pour votre accueil, votre gentillesse et vos enseignements lors du semestre que nous avons partagé à Purpan.

Soyez assurée de notre sincère gratitude.

A notre Maître et Membre du jury,

Madame le Docteur Blandine Acket,

Vous nous faites un très beau cadeau en siégeant à ce jury.

Nous gardons en mémoire votre soutien sans faille lors de notre semestre en Neurologie, alors que jeune interne nous avons tout à apprendre de vous, mais également vos conseils bienveillants quand nous en avons eu besoin dans la suite de l'internat. Vous êtes un modèle d'intelligence, de conscience professionnelle et de générosité.

Nous sommes fière et heureuse de votre présence dans ce jury et de votre amitié.

A mes maîtres de Médecine Nucléaire,

Au Docteur Fabrice Rezungles,

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre investissement dans ma formation lors de mon premier semestre d'internat à Albi qui reste un excellent souvenir.

Au Docteur Anne Hitzel,

J'espère que la promiscuité à la TEP ces six derniers mois n'aura pas été trop pesante ! J'ai beaucoup appris à tes côtés pendant mes deux semestres à Purpan et je t'en remercie sincèrement. Ta compétence et ta rigueur professionnelle sont des modèles. J'espère que nous travaillerons encore ensemble dans le futur avec le même plaisir.

Au Docteur Slimane Zerdoud,

Merci de m'avoir beaucoup appris en Oncologie Thyroïdienne. J'admire la relation de proximité et de confiance que tu sais instaurer avec tes patients. Travailler à tes côtés est très agréable et gratifiant.

Au Docteur Lawrence Dierickx,

Merci pour tes enseignements lors de mon semestre à Claudius Regaud et merci pour ton aide dans les articles en anglais !

Au Docteur Delphine Bastié,

Merci pour le travail dans la bonne humeur lors de mon semestre à Ranguel et merci pour ta gentillesse.

Au Docteur Gérard Victor,

Merci pour votre gentillesse, vos connaissances et votre humilité.

Au Docteur Pierre Pascal,

Je te souhaite bonheur et réussite.

Au Professeur Jacques Simon.

Au Docteur Eric Ouhayoun.

A mes Maîtres de Neurologie :

A Messieurs le Professeur Chollet, Docteur Jean-François Albucher, Docteur Nicolas Raposo, merci pour vos enseignements et votre passion lors de mon semestre en neurologie vasculaire. C'est à vos côtés que j'ai vraiment appris mon rôle d'interne.

A mes Maîtres de Radiologie :

Au Docteur Marie Faruch, un modèle d'intelligence et de force de caractère,

Au Docteur Delphine Sanmartin, merci pour ta personnalité si agréable et tes enseignements, à quand le goûter de retrouvailles prévu depuis si longtemps ?!

Aux Docteurs Marie-Aurélié Bayol, Hélène Chiavassa-Gandois, Sophie Combelles. Merci à toutes pour votre accueil chaleureux en Radiologie.

A mes maîtres d'Imagerie Cardiaque,

Aux Docteurs Simon Mejean et Thomas Cognet, pour m'avoir initiée à l'échographie et à l'IRM en plus des vacances de scintigraphie lors de mon semestre à Rangueil. Merci pour votre bonne humeur et pour vos enseignements.

A mes collègues et à ceux qui ont participé à ce travail de thèse,

A Monsieur le Professeur Etienne Mullet, merci pour votre pédagogie et votre aide dans la partie neuropsychologique de mon travail de thèse.

Au Docteur Lauwers-Cances et à Madame Edwige Yon, de l'USMR du CHU de Toulouse.

A Djilali Adel, si je sais manier SPM c'est grâce à toi ! Merci de m'y avoir initiée. Je te souhaite beaucoup de belles choses à Val d'Aurelle.

Au Docteur Anne-Sophie Salabert, en souvenir de notre stress partagé avant nos communications à Göteborg ! Te voir souriante au premier rang m'avait donné confiance ! J'apprécie beaucoup travailler avec toi et j'espère que cela continuera dans le futur.

Aux radiopharmaciens(ne)s et radiophysiciens(ne)s et de l'IUC et du CHU, Docteurs Mathieu Tafani, Mathieu Alonso, Mathilde Bauriaud, Séverine Brillouet, Emmanuelle Cassol, Delphine Vallot, Olivier Cazelles, Quentin Dardonville, merci de votre accueil et du travail agréable en votre compagnie.

A Monsieur Gantet, merci pour l'organisation des ED et votre disponibilité.

Aux secrétaires de Médecine Nucléaire de Purpan, Martine Elleouet, Nicole Lavail et Isabelle Liadouze, votre travail et votre investissement sont remarquables. Votre conscience professionnelle est rare. Merci de votre aide au quotidien.

Aux manipulateurs des services de Médecine Nucléaire d'Albi, Purpan, Ranguel, de l'ICR, de Radiologie de Purpan ainsi qu'aux infirmières de Neurologie, vous m'avez tous et toutes réservé un accueil chaleureux à chaque semestre d'Interne et je vous en remercie.

A mes ami(e)s,

A Johana, Perrine, Fanny, pour tous ces souvenirs communs, nos liens construits pendant l'externat restent bien présents. Nous avons partagé tant de bons moments, de voyages (le Vietnam reste un souvenir impérissable), de séances de révisions, de confidences et de fous rires, et nous nous retrouvons encore aujourd'hui avec le même plaisir. Merci de bien me connaître et d'avoir été là toutes ces années. Dédicace spéciale à Perrine qui est la première d'entre nous à avoir franchi le pas, je te souhaite de grands moments de bonheur dans le futur proche ;) **A Audrey,** pour tous les bons moments passés ensemble à Montpellier.

A Charlotte, tu es présente depuis notre premier semestre à Albi, et bien plus qu'une simple coloc tu es vite devenue une vraie amie, en qui j'ai confiance et qui m'est précieuse. Merci pour tous ces bons moments, à refaire le monde autour d'un repas, à faire la fête sur les plages de Guadeloupe ou autour d'un verre à Beyrouth. Je te souhaite tout le bonheur professionnel et dans ton couple (Lebanon 4ever !)

A Virginie et Céline, je dois vous dire mon admiration pour être celles que vous êtes : de brillants médecins accomplis, mais aussi des mamans radieuses. Je veux vous ressembler !!! J'espère que notre tradition des restos entre filles perdurera. A Hugo, le cow-boy de la médecine, pour ce bon semestre en Neuro C.

A Florence, merci pour m'avoir épaulée lors de mon semestre en Radiologie et pour tous ces bons moments passés avec toi depuis.

A Claire, pour les bons souvenirs partagés au CATU.

A Marion, Elena, Adeline, anesthésistes toutes plus talentueuses et belles les unes que les autres, je ne vous souhaite que du bonheur.

A mes amis libanais de Toulouse, Moussa, Anthony, Fouad, Paul, Elie, Céline, merci pour ces soirées de fête en votre compagnie et pour m'avoir appris la Dabké ! Moussa merci pour ta gentillesse et ces beaux moments passés ensemble. J'espère que nous nous reverrons souvent, à Toulouse, Zouk ou Wata-el-Jos !

A Laurent, en souvenir des séances de révisions mémorables pour préparer l'EANM !

A Mathieu, je suis ravie de ce semestre passé en ta compagnie et d'avoir pu mieux te connaître, tu es vraiment quelqu'un de bien. Je suis désolée d'avoir été si accaparée par ma thèse ces derniers mois, merci d'avoir compris mes périodes de stress et merci pour ton soutien. J'espère que notre amitié n'en est qu'à son début !

A Séb, merci pour ta confiance, ta gentillesse, et tous les bons moments que nous avons eus. Passer du temps avec toi est un vrai bonheur. J'ai failli à ma promesse de venir te voir en Bretagne mais je compte bien me rattraper !

A Cathy, je n'ai jamais autant ri qu'avec toi pendant ces soirées dans notre petit atelier de Vanves, reste aussi drôle et rayonnante.

A Marine, « je ne suis pas un lover, lover, lover », j'espère que nous partagerons encore plein de chansons bêtes avec le même plaisir, je te souhaite de grands bonheurs au travail et dans ton couple.

A Lucile, en souvenir des œufs meurette et de plein de bonnes soirées avec toi!

A Erwan, ancien colocataire à Paris et maintenant collègue, je suis heureuse que la médecine nucléaire toulousaine compte dans ses rangs quelqu'un de ta valeur.

A Yacine, Gauthier, Philippe, Jules et tous mes amis rencontrés à Saclay.

A Marie et Thibault, je vous souhaite à tous les deux de grands bonheurs dans tous les domaines. Marie, je garde d'excellents souvenirs de notre semestre d'interne partagé mais aussi de tous les moments, toujours trop courts, où nous nous sommes revues depuis.

A Alexia, ma co-booty shakeuse, le cours du jeudi soir est tellement mieux quand tu es là ! ça va me manquer... je te souhaite beaucoup de belles choses au travail et au plan perso.

A Marion, pour ton grand cœur et ta vision de la vie simple et pure, que je partage complètement. Quand est-ce que tu m'inities à la rando??

A mes co-internes de Radiologie, Zoé, Marjorie, Oubada, mon semestre au CATU restera un excellent souvenir.

A Anne-Laure, mon homonyme sûrement pas pour rien, il me semble que nous avons beaucoup de points communs... je te souhaite de belles réussites personnelles et professionnelles. J'espère que nous garderons contact malgré ton départ vers l'ouest et le mien vers l'est.

A Hélène et Fabian, je vous souhaite beaucoup de bonheur avec votre jolie Ambre. Hélène merci pour ton accueil à Albi, et pour m'avoir fait partager les moments importants de ta vie depuis.

A Ruby, je garde de très bons souvenirs de ce semestre en ta compagnie à l'ICR.

A Monsieur et Madame Capelle, à qui je pense très souvent, vous nous avez inculqué le goût du travail et nos réussites scolaires et professionnelles sont aussi vôtres. Merci pour toutes ces années à nos côtés.

A ma famille,

A mes Parents. Vous nous avez toujours tout donné. Vous n'avez pensé qu'à notre bonheur et notre avenir. Vous nous avez appris que l'union de notre famille est ce qu'il y a de plus important. Je sais que vous êtes fiers de moi aujourd'hui, et c'est ma plus belle récompense.

A mes Sœurs et mon Frère, Aurore, Ambre, Antoine, nous sommes 4 mais pour moi nous ne sommes qu'un. Vous êtes et resterez toujours ma priorité. Je sais que rien ne changera jamais la force de notre amour.

A mon Tonton Michel, si tu savais comme tu nous rends fiers. Ta générosité est un modèle pour nous. La distance n'a jamais rien changé à l'amour que tu nous portes et que nous te portons. Puisseons-nous être enfin réunis pour de longues périodes dans le futur !!! **A Christel et Carl** qui sont nos merveilles.

A ma Téta Rose. Malgré la distance, tu es présente dans mon cœur et mes pensées chaque jour. Je suis si fière de porter ton prénom. Je t'aime de tout mon cœur. **A Jedo Antoun** à qui je pense fort.

A mes grands-parents Papeu et Mameu, merci pour votre amour et votre soutien, je suis heureuse d'être votre petite-fille. Je vous souhaite de rester en excellente santé, les médecins de la famille y veilleront !

A mon Cousin Tarek, depuis que nous sommes enfants un lien fort nous uni, et je sais qu'il ne se brisera pas malgré l'éloignement. Je me souviens de toutes ces vacances à Zouk passées à rire avec toi, et je sais qu'elles se produiront de nouveau. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite que tu mérites tant, tu peux compter sur moi quoi qu'il arrive.

A ma famille libanaise, oncles, tantes, cousins, cousines, vous êtes chacun chers à mon cœur. Votre générosité et votre amour me touchent beaucoup. Etre près de vous au Liban est toujours une grande fête, et j'espère que ces moments de joie existeront de plus en plus souvent dans les années à venir.

A ma famille française, bordelaise et parisienne.

A Arthur, pour ta gentillesse, ta générosité, ton humour et ton aide informatique indispensable ! Tu vas pouvoir enrichir ton guide des thèses d'une nouvelle aujourd'hui ! **A Grégoire,** merci pour ton aide dans mes démarches d'Inter-CHU, on pourra chanter ensemble souvent la chanson du petit Castor quand je serai à Aix. A tous les deux, pour vous occuper si bien de mes sœurs ! (je sais que ce n'est pas facile...courage ;)

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 19 |
| LISTE DES FIGURES | 20 |
| LISTE DES TABLEAUX | 22 |
| LISTE DES ANNEXES | 23 |
| INTRODUCTION | 25 |
| I) CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET PROBLEMATIQUE | 25 |
| a. <i>Constats cliniques</i> | 25 |
| b. <i>Domaine des hémopathies</i> | 26 |
| c. <i>Physiopathologie</i> | 27 |
| d. <i>Enjeux cliniques</i> | 28 |
| e. <i>Autres types de neurotoxicité centrale de la chimiothérapie</i> | 29 |
| f. <i>Modalités de mise en évidence de ces troubles cognitifs</i> | 30 |
| II) LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS ET ALTERATIONS COGNITIVES POST-THERAPEUTIQUES | 36 |
| a. <i>Epidémiologie et données cliniques relatives au LBDGC</i> | 36 |
| b. <i>Traitement des LBDGC</i> | 39 |
| III) EVALUATION EN TEP AU ¹⁸ F-FDG DES ALTERATIONS CEREBRALES POST-CHIMIOOTHERAPIE | 41 |
| a. <i>Mode de fonctionnement des TEP-TDM au ¹⁸F-FDG et protocole d'acquisition encéphalique</i> | 41 |
| b. <i>Examen TEP-TDM ¹⁸F-FDG en neurologie</i> | 42 |
| c. <i>Hypothèses et justifications de la recherche</i> | 44 |
| TRAVAIL DE RECHERCHE | 46 |
| I) INTRODUCTION | 46 |
| II) MATERIELS ET METHODES | 46 |
| a. <i>Patients, caractéristiques de l'étude</i> | 46 |
| b. <i>Tests neuro-psychologiques</i> | 48 |
| c. <i>TEP-TDM au ¹⁸F-FDG</i> | 52 |
| III) RESULTATS | 57 |
| a. <i>Caractéristiques de la population</i> | 57 |
| b. <i>Résultat des tests neuro-psychologiques :</i> | 59 |
| c. <i>Scanners diagnostiques</i> | 63 |
| d. <i>Résultats de l'analyse des SUV par ROI</i> | 64 |
| e. <i>Résultats des analyses sous SPM</i> | 67 |
| 1. <i>Comparaison patients-contrôles</i> | 67 |
| 2. <i>Comparaisons longitudinales appariées</i> | 70 |
| 3. <i>Analyse de la corrélation entre la variation des TEP et celle des TNP (Régression multiple)</i> | 73 |
| IV) DISCUSSION | 78 |
| a. <i>Caractéristiques de la population et de l'étude</i> | 78 |
| b. <i>Tests neuro-psychologiques</i> | 78 |
| c. <i>Analyse des SUV par ROI</i> | 80 |
| d. <i>Analyse des TEP via SPM</i> | 81 |
| e. <i>Corrélations entre TEP et TNP</i> | 83 |
| f. <i>Structures cérébrales atteintes sans corrélation aux TNP</i> | 86 |
| g. <i>Impact différentiel des chimiothérapies du protocole R-CHOP</i> | 87 |
| h. <i>Limites de l'étude</i> | 89 |
| V) CONCLUSION | 90 |
| ANNEXES | 92 |
| BIBLIOGRAPHIE | 106 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------|--|
| ADNI | Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative |
| BHE | Barrière Hémato-encéphalique |
| FDG | 18F-Fluoro-Desoxy-Glucose |
| FRANCIM | Réseau France Cancer Incidence et Mortalité |
| GELA | Groupe d'Etude du Lymphome de l'Adulte |
| INCa | Institut National du Cancer |
| InVS | Institut de Veille Sanitaire |
| IPI | Index Pronostique International |
| LA | Leucémie aigüe |
| LBDGC | Lymphome B Diffus à Grandes Cellules |
| LMNH | Lymphomes Malins Non Hodgkiniens |
| LYSA | Lymphoma Study Association (ancien GELA) |
| MA | Maladie d'Alzheimer |
| MCI | Mild Cognitif Impairment ou Trouble Cognitif Léger |
| RCHOP | Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone |
| ROI | "Region of Interest" = Région d'intérêt d'un examen TEP |
| SPM | Statistical Parametric Mapping |
| SUV | Standard Uptake Value |
| TDM | Tomodensitométrie |
| TEMP | Tomographie d'Emission Monophotonique |
| TEP | Tomographie par Emission de Positons |
| TNP | Tests Neuropsychologiques |
| VBM | Voxel Based Morphometry |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1: Zones de réduction du volume de matière grise à 1 an de la fin de la chimiothérapie chez 19 patientes traitées pour néoplasie mammaire, présentation radiologique avec le côté droit à droite de l'image. Issu de Lepage et coll. 2014 (a = gyrus frontal moyen, b= precuneus, h= gyrus orbito-frontal médial, i= gyrus orbitofrontal inférieur, j= gyrus temporal supérieur, m= gyrus cingulaire antérieur, n= scissure calcarine) | 34 |
| Figure 2 : Courbes de survie des lymphomes indolents ou agressifs (Article princeps de classification des LNH, Blood 1997) | 36 |
| Figure 3: Schéma donnant les répartitions par fréquence des différents types de LNH en 2006 (données issues des registres InVS et InCA) | 37 |
| Figure 4: Lame anatomo-pathologique de LNH de type B diffus à grandes cellules. Le phénotype lymphocytaire B se caractérise par un marquage CD20+ | 38 |
| Figure 5: Survie selon le score IPI pour des patients atteints de LBDGC traités par R-CHOP, issu de Sehn et coll., Blood 2007 | 39 |
| Figure 6: Représentation graphique de la survie en fonction du nombre de facteurs pronostiques du score IPI pour des patients atteints de LBDGC traités par R-CHOP, Sehn et coll., Blood 2007 | 39 |
| Figure 7: Schéma représentant le principe de l'annihilation positon-électron avec émission de deux photons gamma de 511KeV (issu du cours d'instrumentation en TEP DES Médecine Nucléaire 2013, C. Comtat)..... | 41 |
| Figure 8: Schéma de la voie métabolique du ¹⁸ F-FDG « Sharma et al. Radiation Oncology 2008. | 42 |
| Figure 9: Exemple d'examen TEP-TDM au FDG. A gauche : examen TEP normal, à droite : Maladie d'Alzheimer en TEP-TDM au FDG (Hypofixation temporo-pariétale bilatérale, Médecine Nucléaire CHU Toulouse Pr Payoux) | 43 |
| Figure 10: Schéma de Brunswick illustrant la réalisation des épreuves d'apprentissage. Extrait de Chasseigne et coll., 1997..... | 50 |
| Figure 11: Exemples d'images TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG cérébrale analysée sous le logiciel Scénium, montrant la délimitation automatique d'une région frontale gauche et méso-temporale gauche. | 53 |
| Figure 12: Principe général d'utilisation et principales étapes du logiciel SPM (issu du cours de Neurologie Nucléaire du Dr A . Kas). | 54 |
| Figure 13: Coupe axiale transverse issue de l'Atlas Neurochirurgical de Talairach | 55 |
| Figure 14: Schéma récapitulatif des principales étapes de SPM (disponible sur le site d'informations et de diffusion de SPM http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) | 56 |
| Figure 15 : Diagramme de flux de l'étude. | 57 |

| | |
|--|----|
| Figure 16: Représentation des variations des scores obtenus aux TNP au cours du temps (ordre de gauche à droite et de haut en bas: code, empans droits, empans envers, apprentissage critère global, HAD). | 63 |
| Figure 17: Variations du SUV minimum en fonction du temps et du côté cérébral..... | 65 |
| Figure 18 : Représentation graphique de la corrélation entre la valeur de SUV minimum et les résultats au test du Code (courbe gauche) et à l'échelle HAD (courbe droite)..... | 66 |
| Figure 19: Carte statistique paramétrique des résultats de comparaison des patients avant chimiothérapie au groupe contrôle sain sous SPM8. La carte des scores Z des régions significativement hypométaboliques chez les patients est représentée dans l'espace anatomique standard (Talairach et Tournoux) avec la droite à droite de l'image, avec recalage anatomique sur une IRM encéphalique en coupe axiale, pondérée en T1. Résultats de comparaison des patients à 1 mois de la fin de la chimiothérapie au groupe contrôle sain sous SPM. | 68 |
| Figure 20: Résultats de l'analyse longitudinale appariée entre T1 (avant chimiothérapie) et T2 (à 1 mois de la fin de la chimiothérapie). | 70 |
| Figure 21: Présentation des mêmes résultats fusionnés à des IRM structurelles normales en T2 FLAIR, en coupes axiales multiples | 71 |
| Figure 22: Résultats de l'analyse longitudinale appariée entre T1 et T3..... | 71 |
| Figure 23: Résultats de l'analyse de régression multiple exprimant la corrélation entre les scores obtenus au test du Code et les altérations du métabolisme cérébral. | 73 |
| Figure 24: Cartes paramétriques illustrant la corrélation entre les performances d'apprentissage.et les altérations des TEP. | 74 |
| Figure 25: Cartes paramétriques des résultats de corrélation entre les scores au test de rappel de chiffres et les altérations métaboliques en TEP. | 75 |
| Figure 26: Représentation volumique 3D des corrélations entre hypométabolismes en TEP et altération des scores neuropsychologiques. Rouge = corrélation entre TEP et vitesse procédurale (test du Code), Vert = corrélation entre TEP et mémoire de travail (test des Empans), Bleu = corrélation entre TEP et scores d'Apprentissage..... | 77 |
| Figure 27 : Anatomie des réseaux sous-cortico-frontaux au départ du cortex cingulaire antérieur, orbito-frontal médial et latéral et préfrontal dorsolatéral, issu de Tekin et coll. Journal of Psychosomatic resarch 2002..... | 83 |
| Figure 28: Organisation anatomo-fonctionnelle schématique du cortex préfrontal en quatre sous-régions (BA : aire de Brodmann, CPFL : cortex préfrontal latéral, CPFO : cortex préfrontal orbito-frontal, CCA : cortex cingulaire antérieur, GFI : gyrus frontal inférieur, GFM : gyrus frontal médian, GFS : gyrus frontal supérieur) (issu de Levy-volle, 2009) ... | 84 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1: Liste non exhaustive des tests neuro-psychologiques employés dans les articles d'évaluation des altérations cognitives chimio-induites. WRAT = Wide Range Achievement Test, WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale. | 31 |
| Tableau 2: Principaux radiotraceurs utilisés en TEP cérébrale et leurs propriétés. | 43 |
| Tableau 3: Caractéristiques de la population à l'inclusion (cases noircies = non-participation du patient)..... | 58 |
| Tableau 4 : Caractéristiques statistiques initiales du test du Code. DS = déviation Standard, Moy = moyenne, min = minimum, max = maximum, n = effectif partiel, N = effectif total | 59 |
| Tableau 5 : Caractéristiques statistiques initiales du test de Rappel de Chiffres. | 59 |
| Tableau 6 : Effectifs de patients ayant des scores inférieurs ou égal à 8/19 aux sous-tests de Wechsler rapportés à l'échelle de WAIS (sur les 11 patients ayant passé les épreuves aux trois temps). | 60 |
| Tableau 7 : Caractéristiques statistiques initiales du test d'apprentissage fonctionnel. DS = déviation Standard, moy = moyenne, min = minimum, max = maximum, n = effectif partiel, N = effectif total..... | 60 |
| Tableau 8 : Effectifs correspondant à différents profils évolutifs concernant l'épreuve d'apprentissage (évolution des scores aux temps T1/T2/T3)..... | 61 |
| Tableau 9: Caractéristiques initiales des scores HAD. DS = déviation Standard, moy = moyenne, min = minimum, max = maximum, n = effectif partiel, N = effectif total..... | 61 |
| Tableau 10 : Effectifs des patients présentant un score HAD anxiété ou dépression supérieur à 10 (catégorie avérée). | 61 |
| Tableau 11: Résultats de comparaison des tests neuro-psychologiques aux trois temps. DS = déviation Standard, moy = moyenne, min = minimum, max = maximum, N= effectif) ... | 62 |
| Tableau 12 : Caractéristiques statistiques initiales des SUV mesurés | 64 |
| Tableau 13: Régions cérébrales montrant une variation des SUV minimum entre les 3 temps. NS = non significatif, DS = Déviation Standard. | 64 |
| Tableau 14 : Localisation anatomique et données statistiques concernant les hypométabolismes cérébraux des patients à 1 mois de la fin de la chimiothérapie en comparaison des contrôles. | 69 |
| Tableau 15 : Détails anatomiques et statistiques des clusters hypométaboliques en analyse longitudinale appariée. | 72 |
| Tableau 16 : Détails anatomiques et statistiques des clusters correspondant aux corrélations entre TEP et tests neuro-psychologiques. | 76 |

LISTE DES ANNEXES

| | |
|--|-----|
| Annexe 1 : Revue de la bibliographie portant sur les dysfonctions cognitives évaluées par tests neuro-psychologiques dans le cadre des néoplasies solides et des hémopathies.. | 93 |
| Annexe 2: Résultats de l'épreuve d'Apprentissage Fonctionnel..... | 95 |
| Annexe 3 : Echelle HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) par Zigmond and Snaith, 1983. | 97 |
| Annexe 4 : Exemple de Test du Code (extrait du test de WAIS-IV pour adultes). | 99 |
| Annexe 5 : Résultats de SRM (Standardized Response Mean) sur les 11 patients ayant eu les 3 temps d'analyse, et concernant 20 régions cérébrales. | 100 |
| Annexe 6: Classification d'Ann Arbor | 102 |
| Annexe 7 : Classification OMS 2008 des lymphopathies malignes de la lignée B | 103 |
| Annexe 8 : Protocole R-CHOP dans le cadre du traitement des lymphomes non hodgkiniens agressifs (issu du référentiel de traitement en Oncologie du Sud-Ouest, Oncomip)..... | 104 |
| Annexe 9: Représentation topographique des aires de Brodmann, vue latérale (en haut) et médiale (en bas)..... | 105 |

**PREMIERE PARTIE:
INTRODUCTION**

INTRODUCTION

I) Contexte scientifique et problématique

a. Constats cliniques

Les cancers sont devenus la première cause de mortalité dans les pays industrialisés, devant les maladies cardio-vasculaires. Les nombreuses avancées diagnostiques et thérapeutiques des dernières décennies ont permis une augmentation des taux de rémissions complètes prolongées et de guérisons, avec actuellement en France une nette différence entre l'incidence des cancers (de l'ordre de 350 000 nouveaux cas par an) et leur mortalité (environ 150 000 personnes par an). Une prévalence mondiale de 70 millions de survivants à un cancer a été estimée à l'horizon 2020¹. Ces progrès thérapeutiques s'accompagnent néanmoins d'une augmentation du nombre de patients affectés par les effets secondaires des chimiothérapies, pouvant survenir tardivement après la fin du traitement.

Parmi les complications post-chimiothérapiques au long terme, une détérioration des capacités cognitives post-chimiothérapie (aussi appelé « chemobrain » ou « chemofog » selon les termes anglo-saxons) a été rapportée à de multiples reprises et est actuellement un syndrome clinique bien établi. Il consiste en l'apparition, plus ou moins tardive chez des « survivants à long terme post-chimiothérapie », de troubles cognitifs variés allant de la plainte cognitive sans altération des tests neuro-psychologiques, à l'altération objective de la mémoire de travail, du langage, des fonctions exécutives ou visuo-spatiales. Certains troubles cognitifs exprimés par le patient et restant sans substrat aux tests neuro-psychologiques, entraînent néanmoins de réelles répercussions sur la qualité de vie.

La prévalence de ces troubles cognitifs est très variable selon les séries, avec des valeurs rapportées entre 17 et 75% selon les études². Cette grande variabilité est due aux différences inter-protocoles (taille de l'échantillon étudié, types de tests neuropsychologiques utilisés, nature du groupe contrôle, méthode d'analyse employée).

Les études cliniques ont été le plus fréquemment menées dans le cadre du cancer du sein. Dans ce cancer touchant une population de femmes de tous âges, avec un recul possible sur plusieurs années, la recherche de complications au long terme de la chimiothérapie (et parmi celles-ci une altération des fonctions cognitives) est capitale. Concernant d'autres néoplasies solides comme le cancer colo-rectal, une étude longitudinale récente faisait état d'une prévalence de 37% chez 73 patients traités par FOLFOX4³.

La plupart des études menées (près de deux cents à ce jour) utilisaient des tests neuropsychologiques (TNP), des examens TDM ou IRM encéphaliques ainsi que l'EEG⁴ pour mettre en évidence des modifications du fonctionnement cérébral. Au cours des dernières années, les types de néoplasies à l'étude se sont diversifiés (du fait de l'amélioration de la survie, rendant possible l'observation de complications chimio-induites à long terme). Il existe

toutefois relativement peu d'études prospectives longitudinales; la majorité présente un design transversal et sont ainsi sujettes à une surestimation des atteintes observées, du fait d'une impossibilité de comparaison à l'état initial, vierge de traitement.

Le tableau en annexe 1 résume les principales études d'intérêt par leur méthodologie et/ou leur envergure, ayant eu pour objectif d'objectiver et de caractériser le « chemobrain » (à noter que ces études sont largement majoritaires dans le domaine des cancers solides).

b. Domaine des hémopathies

Une revue de la littérature publiée en mai 2013 dans *Cancer Treatment Review* soulignait l'insuffisance d'études portant sur les altérations cognitives post-chimiothérapie dans les maladies hématologiques, en particulier dans le lymphome⁵.

Plusieurs études ont montré l'existence de lésions spécifiques en neuro-imagerie anatomique dans les suites de traitement de leucémies aiguës^{6 7}. Dans une population pédiatrique de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), plusieurs études ont montré une altération de certaines fonctions cognitives supérieures plusieurs années après la fin du traitement, avec en particulier une baisse de la vitesse de procédure et une atteinte des fonctions exécutives⁸. La neurotoxicité centrale semble être le fait à la fois de l'administration intra-thécale de Méthotrexate et des drogues systémiques par voie intra-veineuse^{9 10 11}. D'autres études plus récentes en IRM fonctionnelle suggèrent une altération du « resting state » ou « connectivité fonctionnelle de repos » chez les jeunes survivants post leucémie aiguë lymphoblastique, avec une altération de la connectivité bi-hippocampique, ou des scissures calcarines, associées à une hyperconnectivité d'autres régions corticales ou sous-corticales¹².

Peu d'études ont exploré cette complication dans les lymphomes malins, qui utilisent pourtant des schémas thérapeutiques proches des leucémies aiguës. Krull et coll. en 2012 ont montré des altérations cognitives durables, associées à une leucoencéphalopathie en IRM, chez des survivants plus de 40 ans après le traitement d'un lymphome Hodgkinien dans leur enfance. Il s'agissait toutefois d'une étude transversale sans évaluation des statuts pré-thérapeutiques de ces patients¹³. Une étude de Baudino en 2012 montrait des anomalies du métabolisme glucosé préfrontal, limbique et cérébelleux dans un groupe de patients inhomogène ayant été traités pour lymphome non Hodgkinien. Le mécanisme physiopathologique suggéré pour expliquer ces atteintes était une accélération du vieillissement des fonctions cérébrales avec majoration du stress oxydatif¹⁴. Zimmer et coll. dans *Leukemia and Lymphoma* en 2014 évaluait les altérations cognitives post-traitement par R-CHOP ou Bendamustine-Rituximab dans un groupe de 30 patients porteurs d'un lymphome, en comparaison de 10 contrôles de même âge, via réalisation de TNP, dosages biologiques et EEG. Les altérations cognitives perçues étaient plus nombreuses dans le groupe traité, de même que la présence d'ondes lentes à l'EEG et de modifications des taux d'IL 6 sanguins. Les patients traités par

Bendamustine-Rituximab avaient un taux d'altérations cognitives subjectives plus élevé que le groupe R-CHOP¹⁵.

c. Physiopathologie

La neurotoxicité des drogues anti-cancéreuses a été étudiée dans de nombreuses études. Les principaux facteurs de risque identifiés étaient les suivants :

- Le type de chimiothérapie¹⁶, en particulier :
 - antimétabolites type Méthotrexate ou 5-FU
 - agents alkylants comme les sels de platine et les nitrosurées
 - anthracyclines comme la doxorubicine, présentant une toxicité neuronale documentée in vitro¹⁷ et un risque de passage de la BHE en conditions pathologiques
- la dose utilisée^{18 19}
- la durée de traitement
- l'association à une radiothérapie concomitante
- l'association à une hormonothérapie (cas particulier du cancer du sein)
- l'administration intra-artérielle ou intra-thécale de la chimiothérapie (passage de la barrière hémato-encéphalique, BHE)
- des facteurs prédisposants liés au patient : âge élevé, comorbidités, faible réserve cognitive pré-thérapeutique, facteurs génétiques.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette neurotoxicité au long terme restent mal élucidés. De façon globale, les facteurs entraînant une fragilité particulière de la BHE majorent le risque de neurotoxicité centrale, y compris pour les chimiothérapies auxquelles la BHE est théoriquement imperméable comme la doxorubicine (des lésions ou une rupture de la BHE pouvant être induites par la pathologie néoplasique ou les traitements).

Une susceptibilité individuelle a été incriminée, avec une variabilité dans les gènes qui régulent la réparation neuronale et la plasticité cérébrale, comme l'apolipoprotéine E(E4), dans les gènes impliqués dans la neurotransmission comme le COMT (Catechol-O-méthyl-transférase) ou dans les transports au sein de la BHE comme la glyco-proteine P^{20 21}. Certains polymorphismes géniques ont été incriminés, en particulier ceux relatifs à la pharmacocinétique d'agents anti-cancéreux utilisés (par exemple des enfants traités pour leucémie aigüe et porteurs d'un polymorphisme de type A2756G dans la Méthionine Synthetase ont été décrits plus à risque de développer des troubles attentionnels post-chimiothérapie)²². D'autres facteurs de risque communs au développement de cancers et de troubles neuro-dégénératifs ont également été incriminés, comme des défauts dans les mécanismes de réparation de l'ADN²³ ou des modifications du taux de cytokines²⁴, pour lesquelles un effet délétère sur l'hippocampe a été décrit.

Une autre possibilité serait l'induction par la chimiothérapie de dommages à l'ADN, de façon directe ou du fait du stress oxydatif, avec une accélération de la perte télomérique, contribuant à une dérégulation des cytokines et à une inhibition de la neurogénèse hippocampique.^{25 26 27}. Ces modifications biologiques pourraient amoindrir la récupération neurologique post-chimiothérapique.

La neuro-inflammation chimio-induite pourrait également jouer un rôle, comme cela a été suggéré dans une étude sur l'animal par Briones en 2013²⁸. Les rats soumis à une chimiothérapie par Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5-FU montraient une augmentation significative des taux sanguins de médiateurs inflammatoires (IL 1 β , TNF α , COX 2) avec une diminution du taux de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL10. Cette neuroinflammation persistait 4 semaines après la fin du traitement. L'adjonction d'un traitement anti-inflammatoire type inhibiteur de la COX 2 avait un effet neuroprotecteur avec diminution de la neuroinflammation.

Dans le cas particulier du cancer du sein, un déclin cognitif semble associé au traitement par hormonothérapie du fait des variations des taux d'œstrogènes^{29 30}.

Des études animales ont également montré des changements chimio-induits dans la microstructure de la substance blanche^{31 32}.

d. Enjeux cliniques

Les dysfonctions cognitives les plus fréquemment rapportées sont des déficits attentionnels, des atteintes de la mémoire de travail et plus rarement de la mémoire épisodique, une altération des fonctions exécutives, une perturbation des fonctions visuo-spatiales^{33 34 35}. L'impact dans la vie des patients peut consister en des difficultés à la réalisation de tâches simples comme préparer un repas, tenir ses comptes mais aussi de façon plus sévère en une nécessité de reclassement professionnel et une distanciation par rapport à l'entourage. Ces dysfonctions cognitives peuvent également impacter négativement la compliance thérapeutique.

Dans la méta-analyse de Anderson-Hanley et coll. regroupant 30 études, les domaines cognitifs affectés en comparaison d'un groupe contrôle étaient la mémoire et les fonctions exécutives³⁶. Une atteinte de la vitesse procédurale a également été fréquemment rapportée³⁷. La perception de ces altérations neuro-cognitives est source d'anxiété, de dépression et de fatigue du fait des stratégies de contournement développées par les patients, altérant considérablement la qualité de vie, comme l'illustre notamment une étude détaillée sur la qualité de vie de 74 femmes ayant survécu à un cancer du sein chimio-traité, publiée par Boykoff et coll. en 2009³⁸.

La durée de ces troubles n'est pas clairement établie car peu d'études longitudinales sur une longue période ont été menées. Une de ces études a déterminé une durée moyenne de

persistance des troubles cognitifs de 1.9 ans après la fin d'une chimiothérapie pour cancer du sein. Aucune différence significative n'était retrouvée après 3.5 ans de suivi en comparaison d'un groupe contrôle³⁹. D'autres auteurs ont également observé une persistance des dysfonctions cognitives au-delà d'un an après la fin des traitements^{40 41}. Plusieurs études suggèrent néanmoins un caractère transitoire du trouble^{42 43}, avec un acmé aux alentours du 6^{ème} mois après la fin du traitement⁴⁴. Des perturbations cognitives avant même le début de la chimiothérapie ont été décrites⁴⁵, pour lesquelles un impact cognitif de la néoplasie en elle-même ou de conditions d'anxiété particulière dans les suites de l'annonce diagnostique ont été suggérées. Cette observation souligne le besoin d'études longitudinales prospectives comportant un temps pré-thérapeutique ainsi qu'un suivi sur du long terme pour caractériser l'évolution temporelle de cette pathologie.

Des similarités cliniques existent avec les altérations neuro-cognitives ayant été observées chez des patients aux stades précoces d'une infection VIH⁴⁶, dans la chorée de Huntington⁴⁷ ou la sclérose latérale amyotrophique⁴⁸. Lorsque des dysfonctions cognitives surviennent dans ces pathologies, elles sont en général discrètes, protéiformes et très variables selon les individus.

La compréhension de l'impact de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives est capitale, notamment pour aider au développement et à l'emploi de médicaments neuroprotecteurs de façon concomitante à la chimiothérapie, ainsi que pour anticiper et minimiser les conséquences de ces troubles dans la vie des patients.

Il n'y a actuellement aucun traitement ou intervention validés pour améliorer les performances cognitives chez ces patients. Plusieurs pistes thérapeutiques sont toutefois à l'essai (Méthyphénidate⁴⁹, Modafinil⁵⁰, Ginko Biloba ou Donepezil⁵¹). La réhabilitation cognitive a montré de bonnes performances pour aider les enfants atteints de cancer à continuer leurs études, que ce soit dans les suites immédiates du traitement⁵² ou à distance dans les années suivantes⁵³ et plus récemment pour améliorer la cognition de patients atteint de Mild Cognitive Impairment, Sclérose Latérale Amyotrophique, schizophrénie ou tumeur cérébrale⁵⁴. Cette technique semble être également présenter un intérêt dans les dysfonctions cognitives post-chimiothérapie, pour améliorer l'attention et les troubles de la mémoire^{55 56}.

e. Autres types de neurotoxicité centrale de la chimiothérapie

Au cours de certaines chimiothérapies, des complications neurologiques aiguës peuvent affecter le système nerveux central ou périphérique. Les encéphalopathies diffuses aiguës apparaissent dans les heures suivant une chimiothérapie à haute dose et se caractérisent par des céphalées, une confusion mentale avec désorientation spatio-temporelle et comitialité, classiquement totalement réversible. Les chimiothérapies à risque sont principalement le cisplatine, la vincristine et l'ifosfamide. Le 5-FU et l'Aracytine peuvent être responsables à

fortes doses de syndromes cérébelleux aigus. Des tableaux d'encéphalopathie postérieure avec hypertension paroxystique ont été rapportés après administration de cisplatine ou de gemcitabine. Un lien entre symptômes psychiatriques type dépression ou anxiété et chimiothérapie est également rapporté^{57 58}.

La toxicité aiguë et chronique des chimiothérapies pour le système nerveux périphérique est bien connue (en particulier la vincristine) et constitue une complication fréquente, survenant classiquement en cours de traitement mais pouvant être durable et lourdement handicapante.

f. Modalités de mise en évidence de ces troubles cognitifs

1) Tests neuro-psychologiques

Si les tests neuropsychologiques (TNP) sont utilisés depuis de nombreuses années pour faire le bilan de dysfonctions cognitives post-chimiothérapie et restent la méthode d'évaluation la plus utilisée dans toutes les études, ils peuvent parfois être insuffisants. Plusieurs limites à ces tests peuvent être soulevées : manque de sensibilité avec possibilité de retard au diagnostic, difficultés à discriminer la fonction cognitive altérée, participation d'éventuelles comorbidités neuro-psychiatriques et physiques (dépression, fatigue, anxiété, anémie, etc), limitant la spécificité de ces tests.

Certaines anomalies observées ont pu être rapportées à tort aux seuls effets du stress lors du passage des tests. La corrélation entre les TNP et les déficits rapportés par les patients est imparfaite et il existe une différence non négligeable entre l'importance des dysfonctions cognitives observées lors d'auto-questionnaires et les altérations relativement faibles des TNP dans ces mêmes populations⁵⁹. Ceci pourrait entraîner une insuffisance au diagnostic de ces troubles, et un sentiment de frustration de la part des patients qui voient leurs plaintes minimisées, alors même que les troubles ressentis ont des répercussions non négligeables dans leur vie quotidienne⁶⁰. Les nombreuses études ayant été réalisées dans le cadre du cancer du sein retrouvent en effet des altérations ténues des TNP, touchant principalement les capacités d'attention et de mémoire et dont la taille de l'effet est très hétérogène, dépendant fortement du schéma employé (transversal ou longitudinal), comme le montre la méta-analyse de Falletti et coll. en 2005⁶¹.

Le tableau 2 fournit une liste non exhaustive des principaux tests neuro-psychologiques employés dans la littérature dans le cadre du bilan des altérations cognitives chimio-induites. Un point commun à bon nombre de ces tests est d'être basé sur les analogies observées entre les altérations cognitives chimio-induites et les altérations cognitives observées dans le vieillissement⁶². Une attention particulière a ainsi été portée à la vitesse procédurale (altérée

chez les sujets âgés) et à de nombreuses fonctions cognitives en dépendant, au premier rang desquelles la mémoire de travail.

| Attention | Vitesse Procédurale | Mémoire de travail | Mémoire Verbale | Fonctions Motrices | Fonctions exécutives | Fonctions Spatiales | Langage |
|---|--|--|--|--|---|---------------------|--|
| WAIS R-Arithmetic, Paced Auditory Addition test, CalCAP (Californation Computerized assessment package) | Digit Symbol Coding (WAIS), Trail Making Test A and B, CNS-VS Processing Speed Indew and reaction time | Digit Span (WAIS), Letter-Number-Sequencing (WAIS), CNS-VS Flexibiity Index, CNS-VS Working Memory Index | Hopkins Verbal Learning Test-Revised, CNS-VS Verbal Memory index | Thumb-finger sequences, Finger Tapping, Grooved Pegboard | Digit Symbol (WAIS-R), Similarities (WAIS-R), Stroop Test Digit Span-backwards (WAIS) | REY Complex Figure | Boston Naming Test, Reading Subtest (WRAT) |

Tableau 1: Liste non exhaustive des tests neuro-psychologiques employés dans les articles d'évaluation des altérations cognitives chimio-induites. WRAT = Wide Range Achievement Test, WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale.

L'échelle « FACT-COG » pour « Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Scale » est un auto-questionnaire employé dans plusieurs études, afin de mesurer l'altération cognitive ressentie par le patient. Ce questionnaire évalue l'impact des troubles cognitifs chimio-induits sur la qualité de vie, les capacités cognitives résiduelles perçues par le patient, les performances cognitives objectives en mémoire verbale, vitesse de procédure, fonctions exécutives ainsi que d'autres symptômes comme la fatigue, la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil. Plusieurs études ont montré une corrélation positive entre le score obtenu sur l'échelle FACT-COG et les altérations cognitives objectives mises en évidence sur les TNP.

Aucune étude n'a permis de prouver la supériorité des TNP par rapport aux techniques d'imagerie pour évaluer ces troubles dans toutes leurs composantes.

2) Electroencéphalogramme (EEG)

Des modifications de l'EEG ont été rapportées dans les suites de l'emploi de chimiothérapie. Une étude de Mayerhofer et coll. en 2001 mettait en évidence une diminution des ondes bêta à haute fréquence et une augmentation des ondes delta ou theta de basse fréquence

chez des patientes ayant été traitées par chimiothérapie pour un carcinome ovarien⁶³. La corrélation aux tests neuro-psychologiques n'avait toutefois pas été recherchée.

Plusieurs autres études en EEG ont été menées, avec mise en évidence de modifications des tracés per ou post-chimiothérapie, sans toutefois identifier de différences statistiquement significatives avec des sujets contrôles.

3) Biologie

Une méta-analyse de 10 articles par Cheung et coll. en 2013 montrait une corrélation entre des taux élevés d'IL-1 β , IL-6, TNF- α et les altérations cognitives post-chimiothérapiques⁶⁴, avec une prévalence de 28% pour les troubles de la mémoire et de 44% pour les troubles attentionnels. Zimmer et coll. en 2014 mettaient en évidence chez 16 patients traités par Rituximab-Bendamustine pour lymphome B diffus à grandes cellules des taux d'IL-6 significativement plus élevés que les contrôles. Ce résultat n'était toutefois pas observé chez 14 autres patients traités par R-CHOP.

Ces résultats pourraient suggérer une neurotoxicité centrale de la chimiothérapie médiée par des cytokines, sous réserve d'une grande hétérogénéité des méthodes employées selon les articles.

4) Apports de la neuro-Imagerie

Plusieurs études publiées au cours des années précédentes ont évalué la place des explorations de neuro-imagerie dans le diagnostic des troubles des fonctions cognitives post-chimiothérapie. Le principal objectif était d'identifier un substrat neuro-anatomique à ces troubles cognitifs. En IRM, l'imagerie du tenseur de diffusion et l'analyse VBM (Voxel-Based Morphometry) sont capables de détecter des modifications au cours du temps ou en comparaison de sujets contrôles des substances blanche ou grise. D'un point de vue fonctionnel, l'IRM fonctionnelle et la TEP au ¹⁸F-FDG peuvent mener au diagnostic d'altérations métaboliques cérébrales sans dommage structurel en imagerie conventionnelle.

- **IRM**

- **Analyse volumétrique**

Plusieurs études volumétriques en IRM ont retrouvé une densité d'hypersignaux de la substance blanche plus importante chez les patients dans les suites d'une chimiothérapie que chez des sujets contrôles⁶⁵. Ces anomalies s'associaient à une modification du ratio NAA/Cr (N-Acétyl-Aspartate/Créatinine) en spectrométrie par résonance magnétique, suggérant une dysfonction neuronale concomitante des anomalies de la substance blanche. Une étude transversale de Kesler en 2012 mettait en évidence une réduction du volume hippocampique corrélée positivement à une altération de la mémoire verbale et à une élévation du taux d'IL6 chez 42 patientes ayant été traitées en moyenne 4 ans plus tôt par chimiothérapie pour néoplasie mammaire⁶⁶.

- **Modifications structurales via VBM (Voxel-Based Morphometry)**

Cette technique permet la réalisation de comparaisons voxel à voxel sur des images IRM segmentées.

Des revues d'études en IRM dans les suites de cancers du sein montrent des similarités entre l'évolution des atteintes de la substance grise et celles des tests neuro-psychologiques^{67 68}. Une réduction du volume des substances grises préfrontale et temporale a été rapportée par Inagaki en 2007, à 4 mois de la fin d'une chimiothérapie dans un groupe de patientes porteuses d'un cancer du sein. Ces anomalies n'étaient plus présentes 4 ans plus tard⁶⁹ et aucune anomalie n'était notée en pré-thérapeutique. Une étude de Conroy en 2012, évaluant le lien entre la réduction du volume de matière grise et les tests neuropsychologiques montrait une corrélation positive entre la densité de SG dans les gyri supérieur et médio-frontal droits et les résultats des tests neuro-psychologiques⁷⁰.

Mc Donald publie en 2010 la première étude prospective évaluant les modifications de la substance grise en IRM dans un groupe de 17 patientes avant le début des traitements, à 1 mois et 12 mois de la fin de la chimiothérapie. Une réduction volumique significative était retrouvée à 1 mois de la fin des traitements dans les régions frontales, méso-temporales incluant les hippocampes et cérébelleuses bilatérales. Certaines anomalies persistaient à 1 an (notamment en frontal), tandis que d'autres régresaient⁷¹. L'étude de Lepage et coll. en 2014 montrait des résultats similaires, avec une réduction du volume de matière grise dans des régions corticales frontales, temporales, pariétales et occipitales à 1 mois de la fin de la chimiothérapie, dans un groupe de 19 patientes traitées pour néoplasie mammaire. Les anomalies frontales et temporales persistaient à 1 an, tandis que le volume de matière grise pariéto-occipital se normalisait.

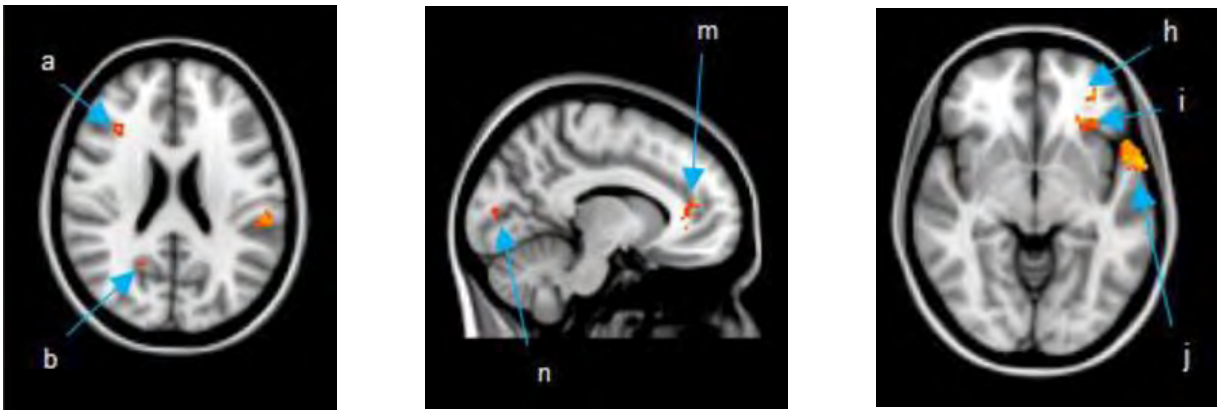


Figure 1: Zones de réduction du volume de matière grise à 1 an de la fin de la chimiothérapie chez 19 patientes traitées pour néoplasie mammaire, présentation radiologique avec le côté droit à droite de l'image. Issu de Lepage et coll. 2014 (a = gyrus frontal moyen, b= precuneus, h= gyrus orbito-frontal médial, i= gyrus orbitofrontal inférieur, j= gyrus temporal supérieur, m= gyrus cingulaire antérieur, n= scissure calcarine)

- **TEP**

Silverman et coll. publiaient en 2007 une étude évaluant les anomalies du métabolisme glucosé cérébral en TEP FDG et du débit sanguin cérébral en TEP à l'eau marquée à l'¹⁵O chez 16 patientes traitées entre 5 et 10 ans plus tôt par chimiothérapie dans le cadre d'un cancer du sein, comparée à un groupe de 8 patientes ayant eu un cancer du sein, sans traitement chimiothérapique. Une hyperactivation anormale du cortex frontal (gyrus frontal inférieur) et du cervelet postérieur étaient constatées dans les minutes après une tâche cognitive faisant appel à la mémoire (Figure de Rey avec rappel tardif). Le métabolisme glucosé cortical de base, au repos, était identique entre les deux groupes avec néanmoins une forte corrélation entre le taux de fixation du FDG dans le gyrus frontal inférieur et les résultats obtenus au test de Rey avec rappel tardif, épreuve faisant appel à la mémoire. L'hypothèse suggérée était celle d'une hyperactivation du gyrus frontal inférieur lors des épreuves de mémoire, permettant de compenser l'atteinte métabolique observée au repos dans cette région. Dans le groupe post-chimiothérapie, les patientes ayant reçu du Tamoxifène avaient une diminution du métabolisme dans les ganglions de la base, notamment les noyaux lenticulaires⁷². La mise en évidence de ces anomalies jusqu'à 10 ans au maximum après la fin des traitements est surprenante et pourrait faire évoquer une neurotoxicité présente sur du très long terme.

L'étude de D'Agata en 2013 évaluait les perturbations de réseaux fonctionnels cérébraux en TEP FDG chez 14 patients traités par chimiothérapie pour lymphome en comparaison à 14 sujets contrôles. Leurs résultats montraient des modifications du métabolisme de plusieurs réseaux impliquant le cortex préfrontal et le cervelet et impliqués dans les processus d'attention et dans les fonctions exécutives (réseaux CEN pour Central Executive Network et SN pour Salience Network)⁷³.

Dans la maladie de Hodgkin, l'étude de Chiaravalloti et coll. en 2015 montrait l'existence d'hypométabolismes assez modérés et limités en étendue en TEP FDG chez des sujets traités par ABVD (Doxorubicine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine), concernant principalement les aires de Brodmann 11 (cortex orbito-frontal bilatéral) et 32 (cortex cingulaire antérieur gauche) à mi-parcours de chimiothérapie, et complètement régressif sur le bilan de fin de traitement. Ces données étaient en faveur d'un impact modéré et d'allure transitoire de la chimiothérapie par ABVD sur le métabolisme cérébral, avec des cibles frontales et cingulaires.

Baudino et coll. en 2012 étudiaient le métabolisme glucosé cérébral de repos en TEP chez 50 patients ayant été traités pour lymphome agressif (plusieurs types histologiques inclus), 18 et 32 mois après chimiothérapie. Le groupe étudié était hétérogène, avec plusieurs types histologiques, plusieurs stades cliniques et des protocoles chimiothérapeutiques variés. Une diminution significative du métabolisme cérébral était retrouvée dans les régions préfrontales bilatérales, dans le cervelet et dans les structures limbiques bilatérales. Une altération des fonctions cognitives assujetties au cortex frontal était mise en évidence aux TNP dans le groupe traité.

- **Analyse des fonctions cognitives en IRMf (IRM fonctionnelle) lors de tâches d'activation.**

Certains auteurs ont rapporté lors de la réalisation de tâches de mémoire de travail en IRMf, des modifications en intensité et en étendue des régions cérébrales activées chez des sujets dans les suites d'une chimiothérapie, en comparaison de sujets sains (moindre activation frontale antérieure et sur-activation frontale postérieure et pariétale bilatérales)⁷⁴.

- **Evaluation du réseau fonctionnel par défaut (resting state) en IRM fonctionnelle.**

Le réseau fonctionnel par défaut est un réseau cérébral fait de régions interconnectées, qui s'activent lorsque le sujet n'est pas impliqué dans une tâche cognitive orientée dans un but précis. Une étude de Bruno et coll. a mis en évidence des perturbations de l'organisation de ce réseau chez des sujets présentant des dysfonctions cognitives dans les suites d'une chimiothérapie pour néoplasie mammaire. L'implication de ce réseau par défaut pourrait expliquer certaines plaintes cognitives subjectives rapportées par les patients, mais sans altération objective des TNP.

Au total, les données actuelles portant sur l'évaluation du chemobrain en neuro-imagerie permettent d'affirmer la réalité neuro-anatomique et fonctionnelle des dommages cérébraux post-chimiothérapeutiques, avec des altérations intéressantes principalement les cortex associatifs frontaux, limbique, pariéto-temporaux incluant les hippocampes et cérébelleux. Certaines de ces régions sont connues pour leur rôle dans la mémoire et dans les fonctions exécutives.

II) Lymphomes malins non Hodgkiniens et altérations cognitives post-thérapeutiques

a. Epidémiologie et données cliniques relatives au LBDGC

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont des proliférations malignes du tissu lymphoïde, survenant au dépend des lymphocytes B ou T.

Les LMNH constituent un groupe hétérogène de plus de 25 sous-types de lymphopathies malignes. Ils peuvent être répartis cliniquement en 2 groupes selon leur comportement et leur présentation :

- **Agressifs** (ou de haut grade de malignité), caractérisés par leur croissance rapide et par des symptômes d'installation aiguë. Ils sont potentiellement curables et représentent environ 65% des LMNH. Le sous-groupe de LMNH agressif le plus représenté est le LBDGC (Lymphome B Diffus à Grandes Cellules), avec une prévalence estimée à 50% des lymphomes agressifs de haut grade, soit 30 à 40% des lymphomes de l'adulte.
- **Indolents** (ou de bas grade de malignité), caractérisés par une croissance plus lente et par des symptômes d'apparition subaiguë. Ils sont également caractérisés par un taux de rechute plus élevé en post-traitement, et un pronostic qui diminue à chaque rechute avec l'apparition possible d'un caractère réfractaire. Ils représentent 35 % des LNH, au premier rang desquels le lymphome folliculaire (22% des LNH).

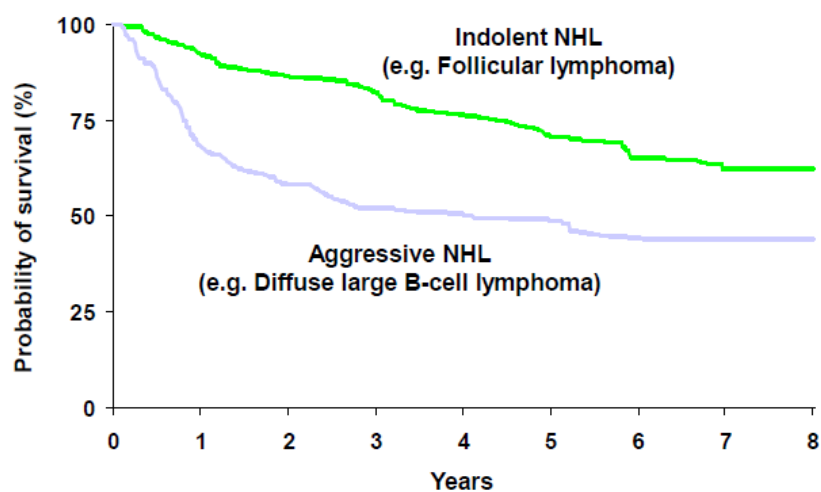


Figure 2 : Courbes de survie des lymphomes indolents ou agressifs ⁷⁵ (Article princeps de classification des LNH, Blood 1997)

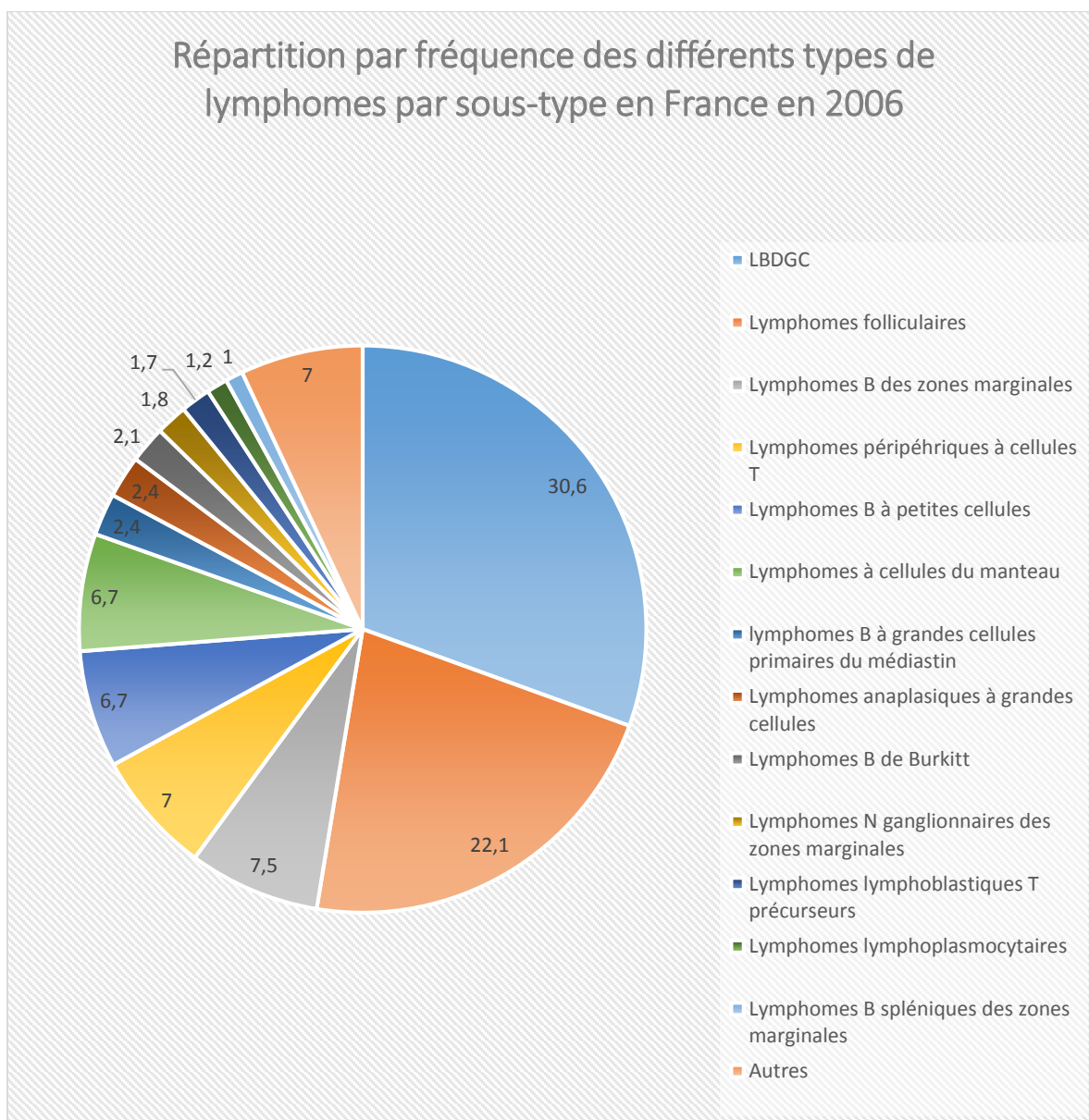


Figure 3: Schéma donnant les répartitions par fréquence des différents types de LNH en 2006 (données issues des registres InVS et InCA)

En France, l'incidence des LNH est passée de 6.2% en 1980 à 12.2% en 2000 chez l'homme et de 4 à 8% chez la femme, soit une augmentation annuelle moyenne de 2.7% chez l'homme et de 2.9% chez la femme. Ils représentent actuellement 3 à 5% des décès par cancer et la 6^{ème} cause de mortalité par cancer.

Le type de LMNH agressif le plus fréquent est le LBDGC avec environ 4100 nouveaux cas de LBDGC en France sur l'année 2012, dont 60% chez l'homme (données InVS/INCA/Francim). L'incidence des LBDGC a peu varié entre 1995 et 2012, avec toutefois une tendance à l'augmentation chez l'homme d'âge élevé et une légère diminution d'incidence chez la femme.

Les LBDGC peuvent s'observer à tout âge, avec un âge médian de survenue de 69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme.

La survie à 5 ans des LBDGC en population générale en France est de 53% entre 2001 et 2004, soit une augmentation de 8% par rapport à la période 1998-2000⁷⁶.

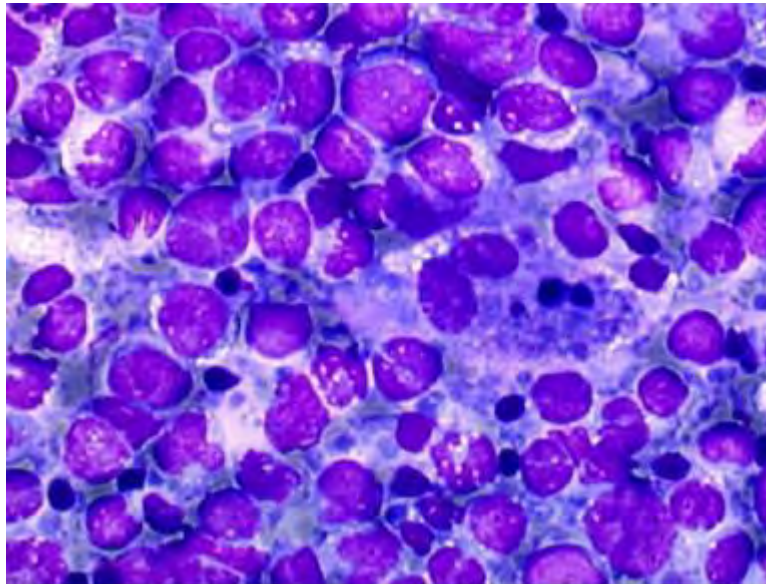


Figure 4: Lame anatomo-pathologique de LNH de type B diffus à grandes cellules. Le phénotype lymphocytaire B se caractérise par un marquage CD20+.

Les LBDGC constituent un groupe hétérogène d'hémopathies sur les plans clinique, phénotypique et moléculaire. L'OMS fournit en 2008 une classification des 11 variantes de LBDGC (annexe n°6). Les deux critères histopathologiques définissant le groupe LBDGC sont l'architecture diffuse de la population tumorale et la grande taille des cellules tumorales dont le noyau est deux fois plus grand que celui d'un lymphocyte normal.

Leur agressivité peut être évaluée par le score IPI (Index Pronostique International, dans lequel 5 facteurs ont une valeur pronostique indépendante :

- L'âge > 60 ans
- Le Stade d'Ann Arbor III-IV
- L'indice d'activité ECOG > ou = 2
- Le nombre de localisations extra-ganglionnaires : > ou = 2
- Le taux sérique de la LDH anormal.

D'autres facteurs pronostiques n'intervenant pas dans le calcul du score IPI sont identifiés, comme la présence de signes généraux, la taille tumorale (Bulky-syndromes), l'envahissement médullaire, le taux de β 2-microglobuline ainsi que des facteurs moléculaires.

Survie selon l'Index Pronostique International révisé (R-IPI) proposé pour les malades atteints de lymphome B diffus à grandes cellules traités par R-CHOP

| Groupe de Risque | Nombre de facteurs pronostiques | Distribution des patients (%) | Survie sans progression à 4 ans (%) | Survie globale à 4 ans (%) |
|------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Faible | 0 | 10 | 94 | 94 |
| Intermédiaire | 1-2 | 45 | 80 | 79 |
| Elevé | 3-5 | 45 | 53 | 55 |

Figure 5: Survie selon le score IPI pour des patients atteints de LBDGC traités par R-CHOP, issu de Sehn et coll., Blood 2007⁷⁷

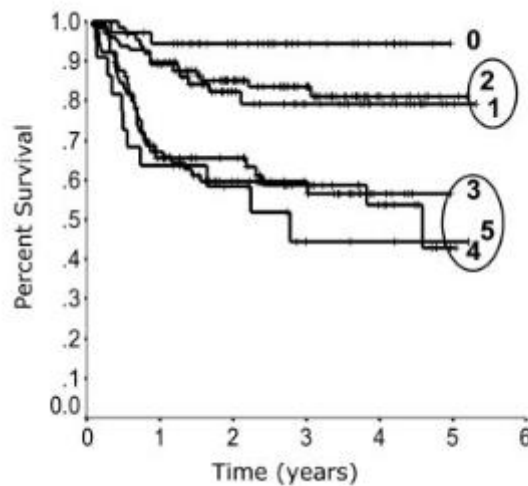


Figure 6: Représentation graphique de la survie en fonction du nombre de facteurs pronostiques du score IPI pour des patients atteints de LBDGC traités par R-CHOP, Sehn et coll., Blood 2007⁷⁸

b. Traitement des LBDGC

Le choix du traitement dépend du bilan initial, de la détermination des facteurs pronostiques et calcul du score IPI, des comorbidités du patient, des possibilités de greffe de moëlle. L'évaluation thérapeutique précoce à 4 cycles comportant un examen TEP-TDM corps entier au FDG permet également une modification du protocole chez des patients non répondeurs.

L'essai GELA LNH98-5 a démontré le bénéfice en terme de réponse, de survie sans progression et de survie globale de l'association Rituximab-CHOP par rapport au CHOP seul chez des sujets de 60 à 80 ans porteurs de LBDGC et n'ayant jamais reçu de traitement antérieur^{79 80}.

Ce résultat a par la suite été corroboré et étendu à des populations plus jeunes par plusieurs autres études. Selon les référentiels actuels (groupe LySA pour Lymphoma Study Association, ancien GELA pour Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte), le traitement protocolaire des LBDGC des patients de moins de 75 ans est une chimiothérapie combinée de type R-CHOP : Rituximab (Anticorps monoclonal anti-CD20 de type IgG1 kappa), Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone⁸¹, pour 6 à 8 cycles administrés tous les 21 jours. Une prophylaxie neuroméningée est conseillée pour les patients ayant un score IPI > ou égal à 1,

dans certaines localisations plus à risque (ORL, testicule, sein, moelle osseuse) ou en cas d'infection à VIH. Elle repose sur quatre injections intra-thécales de méthotrexate à faible dose (15 mg).

Le R-CHOP constitue une thérapeutique efficace, avec une probabilité de guérison qui dépasse aujourd'hui les 90% dans les formes sans facteur de mauvais pronostic correspondant à un score IPI 0 (données LySA). Cette chimiothérapie est cependant responsable de toxicités, transitoires ou chroniques. Les principales et plus fréquentes d'entre-elles sont aiguës de type hématologiques (aplasie transitoire), digestive ou neurologique à type de neuropathie périphérique.

L'évaluation de fin de traitement, comprenant notamment un examen TEP-TDM au FDG corps entier, permet de définir trois situations distinctes. Si une rémission complète est constatée (patient asymptomatique, absence d'hyperfixation d'intensité supérieure au médiastin en TEP correspondant à un stade de Deauville inférieur ou égal à 2), une surveillance est proposée au patient. En cas de maladie résiduelle persistante (situation d'échec thérapeutique), un traitement de rattrapage est proposé avec autogreffe de cellules souches après chimiothérapie. S'il existe un doute sur la rémission complète, avec par exemple persistance d'un foyer hyperfixant modéré difficilement classable en TEP, une biopsie lésionnelle peut être proposée.

III) Evaluation en TEP au ^{18}F -FDG des altérations cérébrales post-chimiothérapie

a. Mode de fonctionnement des TEP-TDM au ^{18}F -FDG et protocole d'acquisition encéphalique

La TEP repose sur l'utilisation de molécules marquées par un émetteur β^+ qui, par une réaction d'annihilation, émet de façon simultanée 2 photons anti-colinéaires dits photons d'annihilation dont l'énergie est de 511 keV (kilolectron-volts), à 180° l'un de l'autre. Ces photons sont détectés par une couronne de détecteurs placés en anneau autour du patient, permettant le repérage du lieu de désintégration et la mesure de la concentration radioactive des tissus. Les isotopes principalement utilisés sont le fluor 18 et le carbone 11, qui n'entraînent aucune modification des molécules marquées et permettent donc l'analyse du métabolisme en conditions physiologiques. La caméra utilisée est une TEP couplée à un appareil TDM, permettant le repérage anatomique ainsi que les mesures nécessaires à la correction de l'auto-atténuation des photons émis par les tissus du patient (calcul des densités tissulaires en Unités Hounsfield, UH). Le traceur utilisé est un analogue du glucose marqué au fluor 18.

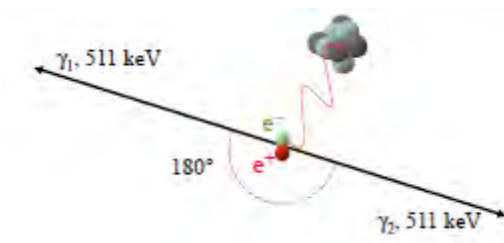


Figure 7: Schéma représentant le principe de l'annihilation positon-électron avec émission de deux photons gamma de 511KeV (issu du cours d'instrumentation en TEP DES Médecine Nucléaire 2013, C. Comtat)

L'hypermétabolisme glucidique dans les cellules tumorales explique la place prégnante occupée par la TEP en oncologie. En imagerie cérébrale, la TEP-FDG permet de mesurer l'activité métabolique du cerveau, le glucose étant son principal substrat métabolique, incorporé dans les cellules par des transporteurs membranaires.

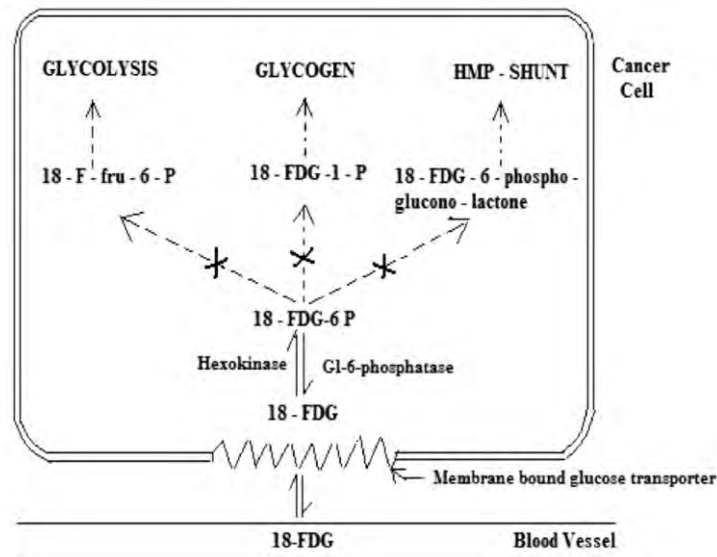


Figure 8: Schéma de la voie métabolique du ^{18}F -FDG « Sharma et al. Radiation Oncology 2008⁸².

Le ^{18}F FDG, analogue du glucose, une fois transporté dans le neurone après liaison aux protéines de transport membranaires (GLUT 4), subit l'action de l'hexokinase, pour obtenir du ^{18}F -FDG-6-phosphate. L'enzyme suivante de la glycolyse ne peut plus agir sur le ^{18}F -FDG-6-phosphate du fait de la présence du ^{18}F en position 2 et non du groupement hydroxyle. La molécule reste alors bloquée dans la cellule et peut être repérée grâce au fluor 18 qui la marque.

b. Examen TEP-TDM ^{18}F -FDG en neurologie

Du fait du couplage neuro-vasculaire et de la consommation glucosée neuronale, la captation parenchymateuse cérébrale du FDG est un reflet direct de l'activité métabolique cérébrale. La TEP-TDM au FDG est ainsi une technique particulièrement sensible pour mettre en évidence des altérations du fonctionnement cérébral, les lésions parenchymateuses cérébrales ou les zones hypofonctionnelles se caractérisant par un hypométabolisme glucosé par rapport aux régions saines.

La TEP-TDM au FDG a fait ses preuves dans l'évaluation de divers troubles neurologiques, au premier rang desquels la détermination de foyers épileptogènes dans les épilepsies partielles pharmaco-résistantes (indication correspondant à l'AMM de cette technique) ou dans l'exploration des syndromes démentiels pour lesquels des patterns d'hypométabolisme en FDG ont été largement décrits ^{83 84 85 86}.

Dans le Mild Cognitive Impairment (MCI, stade pré-démontiel de la maladie d'Alzheimer), plusieurs études font état d'une excellente sensibilité (77-90%) et spécificité (71-93%) de la TEP-TDM au FDG, avec des performances diagnostiques supérieures à la TEMP (Tomographie d'émission mono-photonique) de perfusion cérébrale au $^{99\text{mTc}}$ -HMPAO ou au $^{99\text{mTc}}$ -ECD.

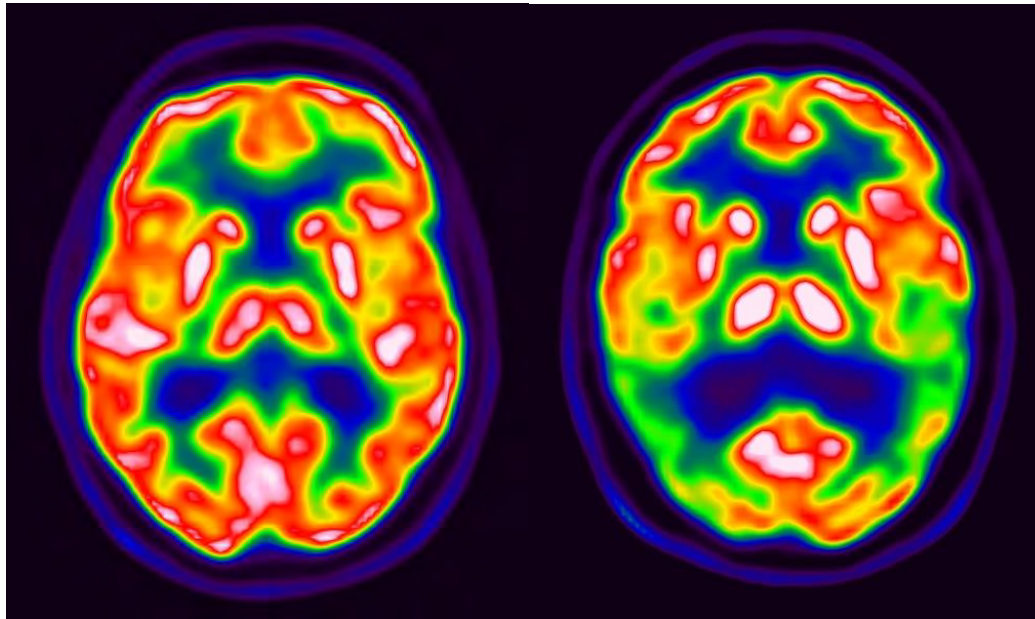


Figure 9: Exemple d'examen TEP-TDM au FDG. A gauche : examen TEP normal, à droite : Maladie d'Alzheimer en TEP-TDM au FDG (Hypofixation temporo-pariétale bilatérale, Médecine Nucléaire CHU Toulouse Pr Payoux)

La TEP-TDM est complémentaire de l'imagerie morphologique conventionnelle type Scanner ou IRM dans le bilan des pathologies neurologiques, notamment dégénératives. Si le FDG reste le traceur le plus couramment utilisé, il existe de nombreux médicaments radiopharmaceutiques permettant une imagerie moléculaire cérébrale ciblée : marqueurs de la neurotransmission, de l'inflammation, des plaques amyloïdes.

| Cible fonctionnelle | Radiopharmaceutique | Demi-vie |
|-----------------------------------|---------------------|----------|
| Métabolisme Glucidique | 18F-déoxyglucose | 110 mn |
| Charge amyloïde | 18F-AV45 | 110 mn |
| Charge amyloïde | 11C-PIB | 20 mn |
| Métabolisme dopaminergique | 18F-L-Dopa | 110 mn |

Tableau 2: Principaux radiotraceurs utilisés en TEP cérébrale et leurs propriétés.

La lecture d'un examen TEP FDG cérébral peut se faire par analyse visuelle ou par quantification du métabolisme des régions corticales et sous-corticales par détermination de Standard Uptake Value (SUV), correspondant à l'activité de FDG dans une région d'intérêt rapportée à la dose injectée et au poids du patient (SUV minimum, maximum ou moyen). Le calcul du SUV se fait comme suit : fixation (kBq/mL)/ (Activité en Bq x Volume en mL).

c. Hypothèses et justifications de la recherche

L'analyse de la littérature permet d'affirmer l'existence de troubles cognitifs transitoires ou durables dans les suites de chimiothérapies. La TEP-TDM au ^{18}F -FDG pourrait être un outil sensible et objectif dans le bilan de ces altérations neuro-cognitives. Si ces hypothèses ont fait l'objet de plusieurs études dans le domaine des néoplasies solides ou des hémopathies comme la leucémie aigüe, peu de travaux se sont intéressés au LBDGC. Les rares études réalisées mettent en évidence une altération neuro-psychologique et métabolique chez des patients ayant été traités pour lymphomes par R-CHOP ou BR (Bendamustine-Rituximab)^{87 88}, mais avec des groupes de patients hétérogènes en termes de chimiothérapie, et sans disposer d'évaluation pré-thérapeutique.

Nous proposons dans ce travail d'évaluer si des altérations métaboliques cérébrales sont identifiables en TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans un groupe de patients homogènes, atteints de LBDGC et traités par R-CHOP. La mise en évidence de telles anomalies métaboliques au long terme prend toute sa place dans cette pathologie grave mais dont les taux de survie sont en constante progression.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL DE RECHERCHE

TRAVAIL DE RECHERCHE

I) INTRODUCTION

Les altérations cognitives post-chimiothérapie, du fait de leur caractère fluctuant et protéiforme sont difficiles à mettre en évidence sur les seuls tests neuro-psychologiques (TNP). Les explorations TEP-TDM au ^{18}F -FDG pourraient fournir une évaluation des altérations du métabolisme cérébral plus fiables et plus précoces que les TNP. Dans le Mild Cognitive Impairment (MCI, état « pré-déméntiel » de la MA), où il existe des troubles des fonctions supérieures patentes pour le patient mais non démontrées aux TNP, des études ont montré les bonnes performances de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG pour prédire la détérioration cognitive et identifier les patients à risque d'évoluer vers une MA, présentant un hypométabolisme temporo-pariétal en TEP⁸⁹. Il est à noter que certaines caractéristiques retrouvées chez les patients MCI existent également chez les patients souffrant d'altérations cognitives post-chimiothérapie (des troubles fluctuants, une atteinte fréquente de la mémoire de travail et des fonctions exécutives). Ces deux populations présentent souvent des plaintes cognitives difficiles à individualiser lors de la réalisation d'épreuves neuro-psychologiques.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les modifications du métabolisme cérébral en TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans les suites d'une chimiothérapie par R-CHOP chez des patients suivis pour LBDGC. La topographie et la sévérité de ces dommages cérébraux chimio-induits ont été évalués en TEP, avec recherche de la corrélation entre les dommages visibles en TEP et les modifications des scores aux tests neuro-psychologiques (qui restent la méthode d'évaluation la plus usitée).

II) MATERIELS ET METHODES

a. Patients, caractéristiques de l'étude

Entre 2010 et 2014, une étude pilote, prospective, monocentrique, incluant des patients présentant un LBDGC a été menée. L'investigatrice principale de cette étude était le Dr Julian. Les patients étaient recrutés dans le service d'hématologie du CHU Toulouse Purpan (Pr Laurent). Tous les patients avaient un diagnostic histologiquement certain de LBDGC.

Le traitement administré en première ligne thérapeutique était le même pour tous les patients, en accord avec les recommandations nationales du LySA : 6 à 8 R-CHOP 21 (6 ou 8 cycles administrés tous les 21 jours) associé à une prophylaxie méningée par 4 injections intrathécales de Méthotrexate à faible dose (15 mg). Les drogues utilisées dans le protocole R-CHOP étaient les suivantes : Rituximab (Anticorps monoclonal anti-CD20), Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone. Pour les patients de très bon pronostic (score IPI 0), le protocole était réduit à 6 cycles de chimiothérapie par R-CHOP, toujours en accord avec les

recommandations nationales⁹⁰. Les patients inclus avaient un score pronostique IPI de 0, 1 ou 2 au maximum, ces scores correspondant aux lymphomes de meilleur pronostic.

Un scanner cérébral diagnostique sans injection de produit de contraste était réalisé chez l'ensemble des patients à l'inclusion, afin d'éliminer des lésions cérébrales évolutives ou des séquelles de pathologies plus anciennes, risquant d'être un facteur confondant pour l'interprétation de la TEP, ou pouvant révéler une pathologie cérébrale méconnue.

Tous les patients avaient un examen clinique (dont neurologique) complet à l'inclusion.

La maîtrise de la langue française était nécessaire pour la réalisation optimale des tests neuropsychologiques.

Un consentement éclairé était signé par l'ensemble des participants et cette recherche a reçu l'avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) du Sud-Ouest.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Age supérieur à 75 ans,
- Antécédent d'autre néoplasie,
- Antécédent psychiatrique grave, d'épilepsie, ou de symptôme neurologique de type cognitifs apparenté à un état pré-démontiel diagnostiqué par un spécialiste,
- Utilisation régulière de psychotrope,
- Personne ne possédant pas couramment la langue française,
- Antécédent de chimiothérapie pour lymphopathie,
- Patient HIV positif (complications neurologiques fréquentes),
- Diabète non équilibré (risque de perturbations de la fixation cérébrale du FDG),
- Grossesse, personnes placées sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou sous curatelle,
- Sujet participant à une autre recherche comprenant une période d'exclusion toujours en cours à la pré-inclusion.

Un TEP-TDM au ¹⁸F-FDG et des TNP étaient réalisés en parallèle chez tous les patients avant traitement (T1), à 1 mois de la fin du traitement (T2) et à 12 mois après la fin du traitement (T3).

b. Tests neuro-psychologiques

Le modèle du « vieillissement cérébral » est celui ayant montré la plus grande ressemblance avec les données observées dans les altérations cognitives chimio-induites. Les composantes les plus fréquemment mises en causes dans les études antérieures étaient une altération de la vitesse procédurale (représentant la vitesse d'intégration et de traitement de l'information ; son altération entraînant des difficultés à effectuer avec succès des opérations complexes simultanées) et une altération des fonctions exécutives^{91,92}. Une symptomatologie frontale à type de difficultés d'inhibition dans des tâches contraires a également été rapportée chez des patients traités par chimiothérapie pour lymphome non cérébral. Des altérations de la mémoire de travail et des fonctions visuo-constructives et visuo-motrices ont également été rapportées.

En se basant sur les études ayant déjà été menées dans d'autres types de cancers solides (et plus rarement dans le cadre d'hémopathies comme la leucémie aigüe ou le lymphome), nous avons ciblé les fonctions cognitives les plus fréquemment altérées dans les suites d'une chimiothérapie.

Nos explorations neuro-psychologiques exploraient certaines fonctions altérées au cours du vieillissement cérébral et ayant montré également une altération dans les suites de traitements chimiothérapeutiques, en utilisant le test de Wechsler (WAIS-III, troisième version) et ses sous-tests^{93 94} :

- **Le Sous-Test du Code** évaluait principalement la rapidité de traitement de l'information, mais également les capacités visuo-constructives, l'autonomisation d'une procédure, l'attention et les capacités motrices. Des symboles associés à des chiffres étaient à copier sur la feuille de réponse, le plus rapidement possible pendant 120 secondes. Ce test est très sensible au vieillissement ou aux pathologies cérébrales dont le mécanisme est proche de celui du vieillissement.
- **Le Sous-Test de Rappel de chiffres** évaluait la mémoire de travail, correspondant au nombre d'informations différentes pouvant être encodées et utilisées simultanément. Lors de cette épreuve une série de chiffres est lue au patient, qui ne peut pas les noter. L'épreuve consiste à répéter cette série de chiffres, dans l'ordre direct ou inverse. Le rappel d'ordre direct (Empan Droit) évalue la mémoire à court terme tandis que le rappel d'ordre inverse (Empan Envers) évalue la mémoire à court terme ainsi que la mémoire de travail.

Ces deux capacités cognitives sont en lien l'une avec l'autre et sont décrites altérées dans le processus de vieillissement cérébral⁹⁵.

Les scores aux épreuves du Code et de mémoire de travail (Empans directs et envers) ont été déterminés de façon brute (respectivement notées sur 93 et 28) et rapportés à la WAIS-III grâce aux tables établies en fonction de l'âge, permettant d'obtenir une note sur 19. Le

nombre de points attribués à un item était établi en fonction de la précision de la réponse et de la rapidité d'exécution par la neuropsychologue ayant fait passer les épreuves aux patients.

Des épreuves d'apprentissage fonctionnel étaient réalisées. L'apprentissage fonctionnel est défini comme la capacité à créer des relations continues entre des événements. Ceci permet à un sujet d'établir des règles de jugement garantissant une bonne adaptabilité de l'individu face à de nombreuses situations de la vie quotidienne. Ces règles de jugement sont linéaires et peuvent s'illustrer par l'exemple suivant : « plus je prends de ces pilules, moins j'ai mal ». Les sujets âgés ont à faire face à de nombreuses situations de changement (retraite, changement de lieu de vie, deuils, maladie, modifications des relations à autrui, changement de structure familiale etc), au cours desquelles leurs capacités d'apprentissage vont être sollicitées. Si ces capacités d'apprentissage sont insuffisantes, les nouveaux événements de vie ne seront pas traités de façon optimale et il peut en résulter des difficultés d'adaptation. Plusieurs études ont montré l'existence d'une diminution de la flexibilité des apprentissages au cours du vieillissement, avec une orientation préférentielle vers les stratégies cognitivement les moins coûteuses⁹⁶. Chasseigne et Mullet ont déterminé des épreuves d'apprentissage fonctionnel à même de rendre compte des difficultés d'apprentissage observées dans le vieillissement⁹⁷. Le type d'épreuve le plus discriminant était la réalisation de tests d'apprentissage où 2 indices étaient fournis pour aboutir au bon résultat, le premier indice étant corrélé positivement au résultat exact et le second lui étant corrélé négativement. L'utilisation appropriée de ce second indice est plus difficile que le premier car nécessite de mettre en évidence le lien négatif existant entre l'indice et le résultat attendu. Il ressort de ces travaux que (extrait de la thèse de Doctorat de Psychologie Cognitive de Musielak, 2005): « lors d'une tâche d'apprentissage fonctionnel (probabiliste), lorsqu'il s'agit de rejeter l'hypothèse de relation linéaire-positif « par défaut » et de sélectionner l'hypothèse de relation linéaire-négative lorsque la rétroaction vient contredire l'hypothèse par défaut, les personnes âgées réussissent au même titre que les jeunes si la situation d'apprentissage est très simple ; très peu de personnes âgées réussissent dans une situation complexe, impliquant deux ou trois indices, certains étant en relation linéaire-positif et d'autres en relation linéaire-négative avec le critère ou impliquant une règle de combinaison multiplicative. »

Aucune étude antérieure ne s'est intéressée aux perturbations des capacités d'apprentissage potentiellement induites par la chimiothérapie. Cette approche nous paraissait toutefois pertinente aux vues des travaux sur le vieillissement de Mullet et coll., et des similarités décrites entre vieillissement et altérations cognitives post-chimiothérapie. De plus, de nombreuses modifications du mode de vie sont induites par la maladie, avec des événements nouveaux auxquels le patient va devoir faire face (symptômes liés à l'hémopathie, acceptation de la maladie, changements corporels, effets secondaires des traitements, arrêt de travail, perturbations au sein de la famille ou dans les interactions sociales). Il semble ainsi important de disposer de capacités d'apprentissage et d'adaptation préservées pour faire face au mieux à ces éléments de perturbation.

Le test d'apprentissage fonctionnel réalisé chez nos patients se déroulait de la façon suivante : les patients avaient à prédire la taille d'une barre grâce à deux indices qui leur étaient

proposés : une première barre dont la taille était corrélée positivement au bon résultat (A), une seconde barre dont la taille y était cette fois corrélée négativement (B). L'objectif était de prédire la taille de la barre résultante. Le résultat était satisfaisant si le jugement du patient était proche de la taille réelle du critère, ceci fournissant un indice global de réussite à l'épreuve.

Plusieurs valeurs chiffrées étaient obtenues :

- Critère A, exprimant la capacité d'utilisation de l'indice « positif » A (devant être le plus proche de 1 en cas d'utilisation optimale)
- Critère B, exprimant la capacité d'utilisation de l'indice « négatif » B (devant être le plus proche de -1 en cas d'utilisation optimale), dont l'utilisation optimale est plus difficile que celle de l'indice A
- Critère C, résultat du test de corrélation entre la valeur attendue et la valeur fournie par le patient, fournissant un indice global de réussite.

La valeur du paramètre r_C était obtenue par une analyse de corrélation générée via le logiciel STATISTICA®, en renseignant les résultats donnés par le patient à chaque passation de TNP, aux trois temps d'analyse.

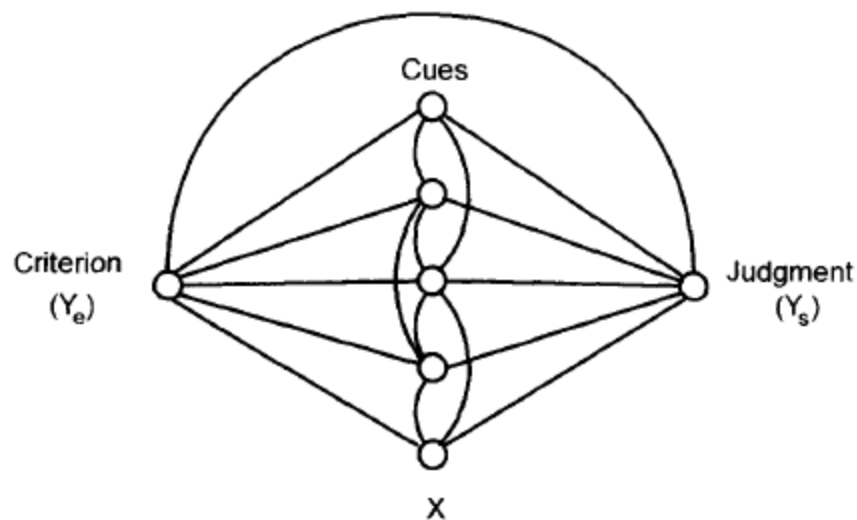


Figure 10: Schéma de Brunswick illustrant la réalisation des épreuves d'apprentissage. Extrait de Chasseigne et coll., 1997.⁹⁸

Chaque épreuve était répétée 4 fois, avec des valeurs chiffrées différentes à chaque répétition, mais avec une présentation similaire :

- La première passation permettait au sujet de découvrir le test, sans « rétrocontrôle », c'est-à-dire que la solution n'était pas fournie au sujet après

réalisation du test ; les scores de réussite y étaient donc proches de 0, ce qui était considéré comme normal.

- Lors de la seconde passation, l'épreuve était similaire mais les solutions étaient indiquées au sujet une fois sa réponse donnée. Un apprentissage commençait alors à se mettre en place, le patient et pouvant faire des déductions lui permettant de mieux deviner la valeur réelle du critère. Les valeurs de rC étaient alors censées augmenter. Le risque était celui d'un « apprentissage erroné », au cours duquel une mauvaise interprétation du critère B pouvait être faite par le patient, aboutissant alors à de mauvais résultats concernant rC (pas d'augmentation voire diminution).
- Les épreuves 3 et 4 se passaient de la même façon qu'au temps n°2, l'apprentissage étant censé augmenter progressivement pour être maximal en fin d'épreuve. Un phénomène de fatigue pouvait toutefois être observé en fin de passation des tests, du fait des nombreuses répétitions.

Une échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) permettait d'évaluer les niveaux respectifs d'anxiété et de dépression. L'intervalle des scores s'étendait de 0 à 21 pour chaque sous-échelle (HADS-A pour la sous-échelle d'anxiété et HADS-D pour la sous-échelle de dépression). Des valeurs seuils (trois tranches de scores) ont été définies⁹⁹ pour les deux sous-échelles :

- Score entre 0 et 7 : absence de troubles anxieux et dépressifs
- Score entre 8 et 10 : troubles anxieux ou dépressifs suspectés (ou état limite)
- Score entre 11 et 21 (donc supérieur à 10) : troubles anxieux ou dépressifs avérés (cliniquement définis).

Les TNP étaient réalisés 2 heures avant l'injection du radiotracer TEP, afin d'assurer un repos neuro-sensoriel suffisant au bon déroulement de l'examen TEP. Ceux-ci se déroulaient lors d'un entretien avec une neuropsychologue diplômée d'état, la même personne ayant réalisé l'ensemble des tests aux patients afin de limiter au maximum la variabilité inter-opérateur.

Nous avons évalué la variation des résultats obtenus aux TNP entre les trois temps d'examen, ainsi que la corrélation entre ces scores et la variation du métabolisme cérébral (par régions et à l'échelle du voxel). La recherche de linéarité de tous les scores des tests neuropsychologiques était recherchée. Pour les scores ne suivant pas une distribution linéaire, les analyses statistiques étaient réalisées après dichotomisation par la médiane.

Concernant l'interprétation des sous-tests de l'échelle de la WAIS-III (épreuve du Code et épreuve de Rappel de Chiffres) et de l'épreuve d'apprentissage fonctionnel, nous avons mesuré les effectifs de patients présentant une variation de plus de 5% des scores aux TNP au cours du temps, correspondant à une perte de plus de 5 points sur 93 au Sous-test du Code, de plus de 2 points sur 28 au test de Rappel de Chiffres global et de plus de 0.05 sur 1 point aux critères A, B ou C du test d'apprentissage fonctionnel. Nous avons également évalué les

effectifs correspondant à différents profils évolutifs des scores des épreuves d'apprentissage fonctionnel au cours du temps.

c. TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

Les conditions de réalisation des explorations cérébrales TEP étaient les suivantes :

- jeûne de 4 heures et contrôle de la glycémie capillaire avant injection du radiotracer (normoglycémie requise)
- injection intraveineuse de FDG en bolus (18.5 MBq/10 kg de poids)
- durée de repos post-injection de 30 minutes, pendant lesquelles le patient est allongé sur un lit dans un box, dans l'obscurité, avec un repos neuro-sensoriel complet.
- acquisition TDM et TEP en position allongée, la tête maintenue dans une têtère.
- caméra TEP/CT Biograph 6 True POINT HIREZ (Siemens)
- correction de l'auto-atténuation via un tomodynamomètre. : scanner couplé 6 coupes, réglé en mode « low-dose ».
- correction classiques des acquisitions réalisées (notamment de l'effet de volume partiel), permettant une résolution spatiale après correction de 2.5mm.
- reconstruction itérative (14 sous-groupes, 4 itérations) avec un filtrage gaussien (FWHM = 5 mm) pour 74 coupes de 128 X 128 pixels.

Les TEP étaient analysées de deux manières.

- **Première analyse : SUV déterminés par ROI (Region Of Interest)**

Nous avons défini 20 régions d'intérêt corticales et sous-corticales, placées de façon automatique par recalage multi-modalité sur chaque examen, par le logiciel Scenium® (implémenté dans la console de traitement de la caméra TEP par Siemens®, logiciel à but non diagnostique). Un déplacement manuel de ces ROI était réalisé en cas d'imprécision du logiciel.

Pour les 20 ROI (10 droites et 10 gauches), les valeurs de SUV minimum (min), moyen (moy) et maximum (max) étaient définies (zones frontale, temporale, temporale mésiale, pariétale, occipitale, centrale, gyrus cingulaires et para-cingulaire, scissures calcarines, noyaux caudés, cervelet).

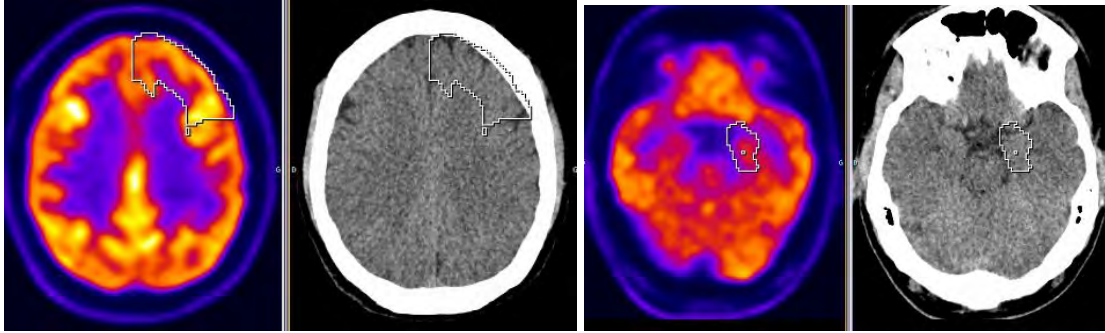


Figure 11: Exemples d'images TEP-TDM au ^{18}F -FDG cérébrale analysée sous le logiciel Scénium, montrant la délimitation automatique d'une région frontale gauche et méso-temporale gauche.

Les valeurs de SUV à 1 mois de la fin de la chimiothérapie (TEP2) et à 12 mois (TEP3) étaient comparées aux mesures effectuées avant la chimiothérapie (TEP1) par un test de Student pour données appariées.

Une analyse de variance par ANOVA pour données répétées était effectuée. En fonction de la variance estimée des différents effets, le SRM (Standardized Response Mean), indice permettant d'estimer la sensibilité des SUV aux changements, était calculé. Il s'agit de la moyenne de la différence entre TEP1 et TEP2, ou TEP1 et TEP3, rapportée sur la variabilité de cette différence. La SRM est un indice permettant de mesurer une différence au cours du temps ; plus sa valeur est grande, plus la différence est importante. Une SRM est considérée comme modérée lorsque sa valeur est supérieure à 0.50 et comme importante lorsque celle-ci est supérieure à 0.80.

La corrélation entre la variation des SUV et les scores des tests neuro-psychologiques était étudiée, en se basant principalement sur 5 régions ayant les meilleures capacités à mesurer les modifications induites par la chimiothérapie car présentant la plus forte SRM. La linéarité des scores des tests neuropsychologiques était recherchée. Le seuil de significativité était fixé à 0.05. Le logiciel STATA version 11.2 était employé pour l'ensemble des analyses.

- **Seconde analyse : Logiciel SPM® (Statistical Parametric Mapping)**

Nous avons réalisé plusieurs analyses paramétriques de type « voxel-wise » (c'est-à-dire sans a priori sur les régions cérébrales ciblées) en utilisant le logiciel SPM® (Statistical Parametric Mapping) version 8. SPM® se base sur le principe du modèle linéaire généralisé, qui exprime le signal observé au voxel n (X_n) comme une combinaison linéaire de composantes attendues également appelée variables explicatives.

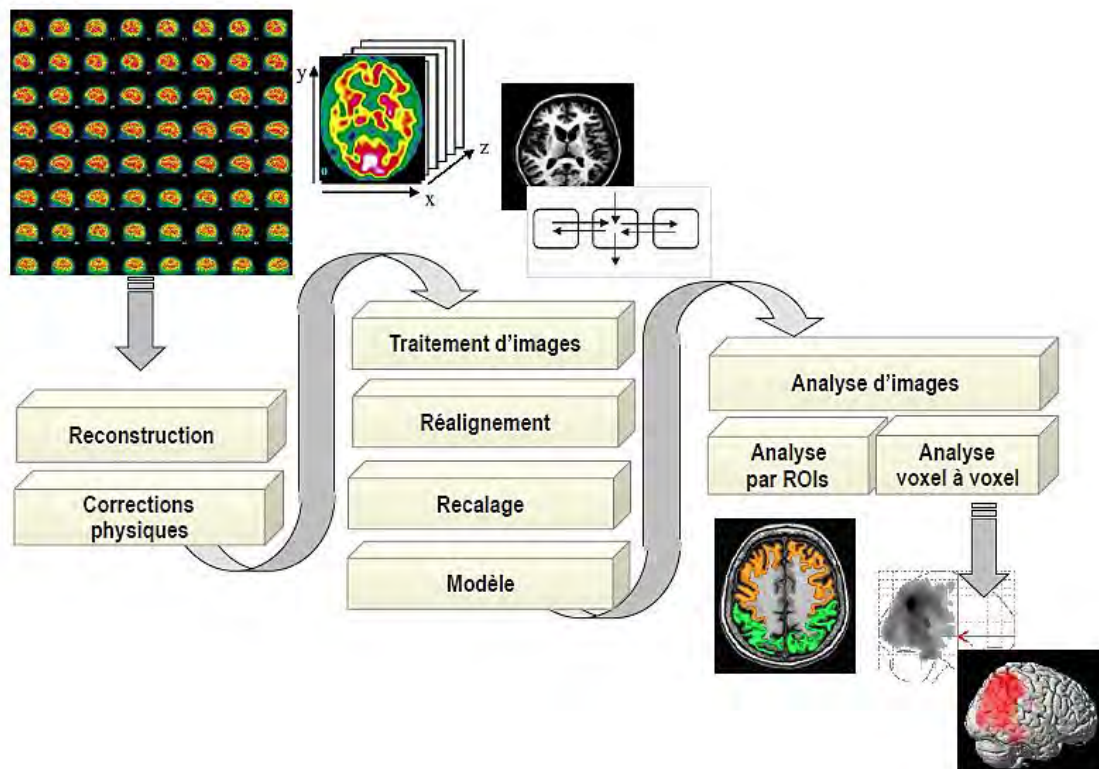


Figure 12: Principe général d'utilisation et principales étapes du logiciel SPM (issu du cours de Neurologie Nucléaire du Dr A . Kas).

Ce logiciel de traitement d'imagerie cérébrale permet de tester une hypothèse statistique dans chaque voxel de l'image, sans a priori localisateur, après normalisation spatiale selon l'atlas neurochirurgical de Talairach. L'atlas de Talairach est un système de coordonnées stéréotaxiques tridimensionnel permettant de positionner dans un référentiel fixe n'importe quel point du cerveau. Les images TEP utilisées dans les analyses sous SPM® sont préalablement converties du format DICOM au format NII (Nifti) grâce au Logiciel MRICron®.

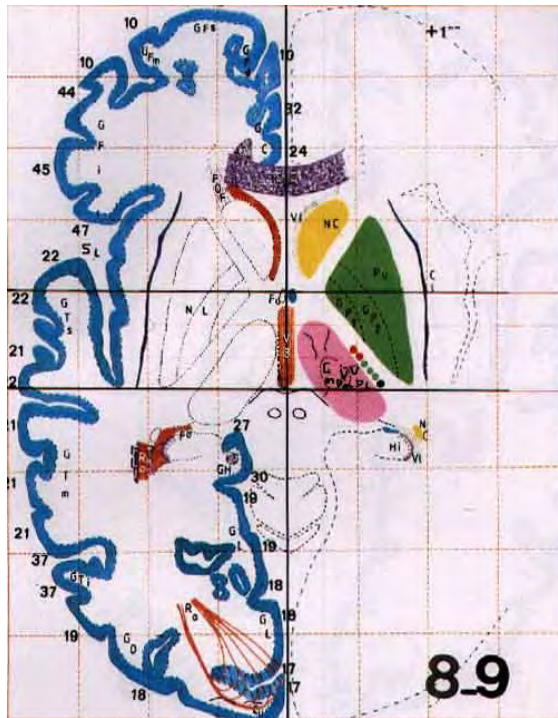


Figure 13: Coupe axiale transverse issue de l'Atlas Neurochirurgical de Talairach ¹⁰⁰

Les différentes étapes d'utilisation du logiciel SPM sont les suivantes:

- I) Traitement des images :
 - a. Réalignement des images dans le plan CA-CP (Commissure Antérieure-Commissure Postérieure)
 - b. Normalisation spatiale dans le référentiel de l'Institut Neurologique de Montréal (référentiel MNI), grâce à des transformations affines et élastiques
 - c. Normalisation en intensité. Ces deux dernières étapes permettent d'obtenir un jeu d'images homogène en taille et dans le même référentiel (voxels résultants de taille 2x2x2 mm).
- II) Lissage pour limiter l'hétérogénéité des images liées aux caractéristiques intrinsèques des caméras et aux variations individuelles dans l'anatomie des gyri (choix d'un lissage à 10mm de FWHM)
- III) Analyses statistiques.

Dans toutes les analyses, les paramètres pouvant agir comme facteurs de confusion ont été pris en compte en tant que covariables (l'âge et les résultats des échelles HAD d'Anxiété et de Dépression).

Différents tests statistiques ont été utilisés :

- a. Test t de Student bilatéral (« two-sampled t-test ») pour les comparaisons de 2 groupes non appariés (Patients vs Contrôles)

- b. Test t de Student apparié (« Paired t-test ») pour les analyses longitudinales des patients (évaluation des modifications métaboliques entre T1, T2, T3).
- c. Test de régression multiple pour analyse de la corrélation entre le métabolisme en TEP et les performances aux tests neuro-psychologiques.

Le seuil de significativité statistique utilisé dans nos études était $p < 0.001$, non corrigé des comparaisons multiples, correspondant à la probabilité choisie au niveau du voxel. Concernant les comparaisons patients-contrôles, un seuil de significativité $p < 0.01$ avec correction des comparaisons multiples dans le volume total exploré (Correction de Bonferroni), de type FWE (Family Wise Error) était supporté. Dans ces cas, cette analyse (plus robuste qu'avec un seuil de 0.001 non corrigé) était privilégiée et les figures et résultats statistiques correspondants sont présentés.

IV) Représentation des résultats

- a. Définition du contraste dans les images
- b. Obtention de cartes statistiques de Z-Score avec représentation 2D sur IRM ou rendu volumique 3D.
- c. Localisation anatomique des voxels les plus significatifs grâce au logiciel Talairach Daemon (<http://ric.uthscsa.edu/projects/talairachdaemon.html>).

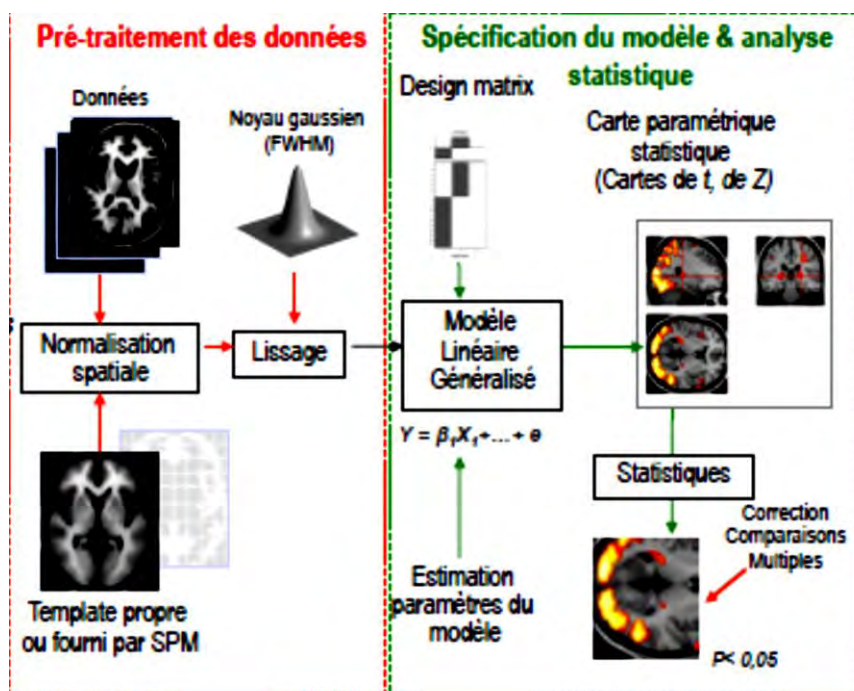


Figure 14: Schéma récapitulatif des principales étapes de SPM (disponible sur le site d'informations et de diffusion de SPM <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)

III) RESULTATS

a. Caractéristiques de la population

17 patients âgés de 18 à 75 ans porteurs de LBDGC ont été inclus entre Septembre 2010 et Juin 2014. L'âge moyen à l'inclusion était de 62.7 ans (minimum = 43.2 ans, maximum = 76.1 ans). Il y avait 10 hommes soit 58.8% de l'effectif. La description des patients se trouve en tableau 3.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen TEP-TDM cérébral au ¹⁸F-FDG avant début de la chimiothérapie (n=17). Quatre patients n'ont eu qu'un seul examen TEP réalisé, du fait d'une nécessité de changement de chimiothérapie avant la fin des 8 cycles de R-CHOP prévu. Les raisons étaient un « re-staging » de la maladie. Par exemple, une patiente initialement classée Ann Arbor II devant une atteinte de deux aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques, a finalement été reclassée stade IV du fait d'une atteinte rénale et vaginale visualisée en TEP, et non détectée au TDM thoraco-abdomino-pelvien réalisé au premier bilan. Un changement de chimiothérapie a ainsi été proposé, avec choix d'une séquence R-ACVBP + consolidation. Chez un patient, la corticothérapie par Prednisone a favorisé la survenue d'un épisode psychiatrique aigu sévère, nécessitant l'interruption du traitement par R-CHOP et son remplacement par R-mini-CHVP.

Deux patients sont sortis d'étude après leur second examen TEP, réalisé un mois de la fin de la chimiothérapie, du fait d'une rechute avec nécessité de nouvelles cures avec nouveau protocole chimiothérapique (R-DHAOX) et leurs résultats n'ont donc été utilisés que dans les comparaisons 1^{er} vs 2^e examen.

Au total 6 patients sont sortis d'étude (35.3% de l'effectif initial). La figure 15 illustre les effectifs aux différents temps d'analyse.

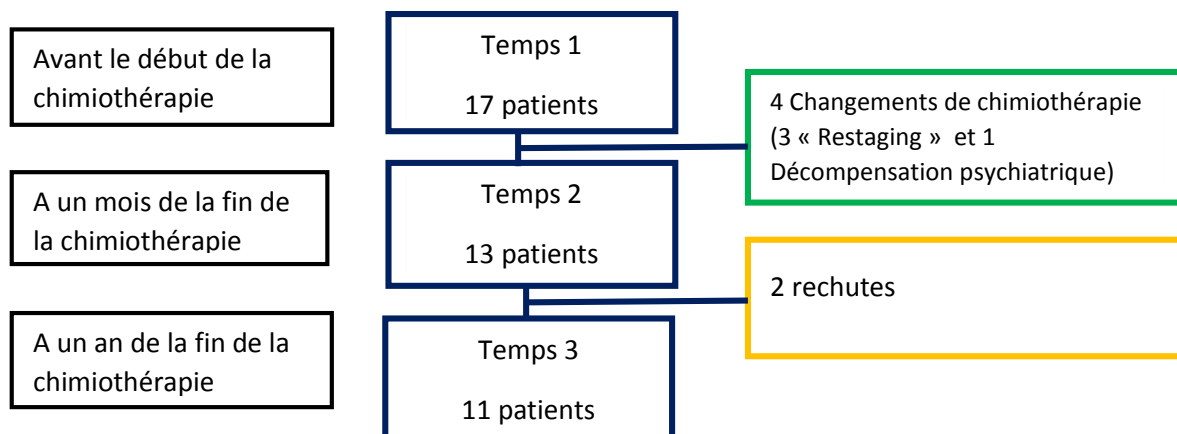


Figure 15 : Diagramme de flux de l'étude.

| Patients | n (%) | Moyenne (écart-type) | Données manquantes / remarques |
|---|-----------|----------------------|--|
| Sexe | | | |
| F | 7 (41.2) | - | - |
| H | 10 (58.8) | | |
| Age à l'inclusion | - | 62.7 (9) | - |
| Score IPI | | | |
| 0 | 3 (18.8) | | |
| 1 | 9 (56.3) | - | 1 |
| 2 | 4 (25.0) | | |
| OMS initial | | | |
| 0 | 12 (70.5) | - | 2 |
| 1 | 3 (17.6) | | |
| Cycles de R-CHOP | | | |
| 6 | 3 (17.6) | | |
| 8 | 10 (58.8) | - | |
| 0 ou 1 | 4 (23.5) | | Chimiothérapies de remplacement dans les cas de non-utilisation de R-CHOP : R-ACVBP, R-DHAOX, GEMOX, R-mini-CHVP |
| Méthothrexate Intra-thécal | | | |
| 4 | 13 (76.4) | - | - |
| 0 | 4 (23.5) | | |
| Temps TEP 1-TEP 2 (mois), N = 13 | - | 6.3 (0.9) | - |
| Temps TEP 2-TEP 3 (mois), N = 11 | - | 12.4 (0.9) | - |
| Temps TEP 1-TEP 3 (mois), N = 11 | - | 18.6 (1.0) | - |

Tableau 3: Caractéristiques de la population à l'inclusion (cases noircies = non-participation du patient)

La dose de FDG injectée était de 18.5 MBq/10 kg de poids (0.5 mCi/10 kg) soit une moyenne de 129 MBq.

Les paramètres d'irradiation des rayons X du scanner étaient les suivants : CTDI (Computed Tomography Dose Index) moyen = 16.5 mGy (min = 3.8, max= 36) et DLP (Dose Length Product) moyen = 364 mGy.cm (min = 248, max = 662). Les valeurs maximales rapportées correspondent aux acquisitions des scanners diagnostiques (réalisés uniquement au temps 1).

Un contrôle de glycémie capillaire était réalisé chez chaque patient avant injection du FDG ; aucune hyperglycémie sévère n'était observée (valeur moyenne = 1.03 g/L, min= 0.76, max= 1.22). Le délai entre l'injection du FDG et l'acquisition des images était de 30 minutes (min = 28 minutes, max = 32 minutes). Aucun effet secondaire n'était observé suite à l'injection du radiotraceur.

b. Résultat des tests neuro-psychologiques :

1. Sous-tests de l'échelle WAIS-III

Les tableaux 4 et 5 donnent les résultats obtenus à l'inclusion (temps T1) pour le Test du Code et de Rappel de Chiffres (scores bruts et rapportés à l'échelle de la WAIS-III). Les moyennes, écarts-types, valeurs maximales et minimales sont présentées. Les effectifs obtenus après dichotomisation sur la médiane pour les scores de distribution non linéaire sont fournis (médiane de 55 pour les scores « bruts » du Code, de 8 et 5 respectivement pour les scores du Code et de Rappel de chiffres rapportés à l'échelle WAIS). Le tableau 6 présente les effectifs de patients ayant obtenu des scores inférieurs à 55 au sous-test du Code, inférieurs à 8 au sous-test du Code rapporté au WAIS et inférieurs à 5 au sous-test de Rappel de Chiffres à chaque temps d'évaluation.

| Test du Code à T1 (N=17) | Statistiques | |
|--------------------------|----------------------|------------------------|
| Code | moy (DS) min, max | 56.8 (15.5) 33.0-81 |
| < 55 | (n (%)) | 8 (47.1) |
| > ou = 55 | (n (%)) | 9 (52.9) |
| / WAIS | moy (DS) min, max | 9.4 (3.9) 4.0-16.0 |
| < 8 | (n (%)) | 5 (28.4) |
| > ou = 8 | (n (%)) | 12 (70.6) |

| Rappel de Chiffres à T1 (N=17) | Statistiques | |
|--------------------------------|----------------------|------------------------|
| Endroit | moy (DS) min, max | 5.3 (1.6) 3.0-9.0 |
| < 5 | (n (%)) | 7 (41.2) |
| > ou = 5 | (n (%)) | 10 (58.8) |
| Envers | moy (DS) min, max | 4.7 (1.5) 2.0-7.0 |
| Total | moy (DS) min, max | 10.0 (2.7) 6.0-16.0 |
| Total /WAIS | moy (DS) min, max | 6.5 (2.3) 3.0-12.0 |

Tableau 4 : Caractéristiques statistiques initiales du test du Code. DS = déviation Standard, Moy = moyenne, min = minimum, max = maximum, n = effectif partiel, N = effectif total

Tableau 5 : Caractéristiques statistiques initiales du test de Rappel de Chiffres.

Sur les 11 patients ayant eu 3 examens TEP réalisés, la proportion d'altération de plus de 5% des performances cognitives au sous-test du Code et au sous-test de Rappel de chiffres est respectivement de 54% (6 patients sur 11) et 36 % (4 patients sur 11).

| | T1 | T2 | T3 |
|--------------------------|----|----|----|
| Code /WAIS | 9 | 9 | 9 |
| Rappel de Chiffres /WAIS | 10 | 9 | 8 |

Tableau 6 : Effectifs de patients ayant des scores inférieurs ou égal à 8/19 aux sous-tests de Wechsler rapportés à l'échelle de WAIS (sur les 11 patients ayant passé les épreuves aux trois temps).

2. Épreuves d'Apprentissage Fonctionnel

Les caractéristiques statistiques initiales (T1) des épreuves d'apprentissage fonctionnel sont présentées en tableau 7 et une interprétation de ces épreuves pour l'ensemble des 11 patients ayant eu les tests aux trois temps est présentée en Annexe 5.

| Apprentissage à T1 (N=17) | Statistiques | |
|---------------------------|---|--|
| Critère A | moy (DS) min, max | 0.5 (0.2) 0.0, 0.8 |
| Critère B | moy (DS) min, max < -0.1 (n (%)) > ou = -0.1 (n (%)) | -0.2 (0.4) -0.8, 0.33 9 (52.9) 8 (47.1) |
| Critère C | moy (DS) min, max < 0.5 (n (%)) > ou = 0.5 (n (%)) | 0.5 (0.3) -0.1, 0.9 8 (47.1) 9 (52.9) |

Tableau 7 : Caractéristiques statistiques initiales du test d'apprentissage fonctionnel. DS = déviation Standard, moy = moyenne, min = minimum, max = maximum, n = effectif partiel, N = effectif total

Entre les temps d'analyse T1 et T2, 63% (7/11) des patients ont présenté une altération de plus de 5% des performances aux épreuves d'apprentissage contre 45% (5/11) entre les temps T2 et T3, résultats non significatifs au plan statistique.

Le tableau 8 illustre les différents profils évolutifs constatés dans les épreuves d'apprentissage fonctionnel dans notre groupe de patients (T1/T2/T3). Les profils les plus représentés sont les profils +/+/+ et +/+/- qui correspondent respectivement à une stabilité des scores d'apprentissage aux trois temps et à une altération des scores uniquement au temps T3.

| | Profil 1 -/+ / + | Profil 2 -/- / + | Profil 3 + / + / + | Profil 4 + / + / - | Profil 5 - / + / - | Profil 6 + / - / + |
|----|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| rC | 1 | 2 | 3 | 4 | 2 | 1 |
| rB | 2 | 2 | 4 | 4 | 1 | 1 |

Tableau 8 : Effectifs correspondant à différents profils évolutifs concernant l'épreuve d'apprentissage (évolution des scores aux temps T1/T2/T3).

3. Echelles HAD

Les caractéristiques statistiques initiales (T1) des échelles HAD sont présentées en tableau 9. Les effectifs des patients présentant un score HAD > 10 pour les évaluations de l'anxiété et de la dépression (catégories avérées) sont présentés en tableau 10.

| HAD (N= 17) | Statistiques | |
|-------------------|---|---|
| Anxiété | moy (DS) min, max | 9.2 (4.2) 2.0, 17.0 |
| Dépression | moy (DS) min, max | 4.8 (3.2) 0.0, 10.0 |
| Total | moy (DS) min, max < ou = 10 (n (%)) > 10 (n (%)) | 13.9 (6.7) 3.0-26.0 7 (41.2) 10 (58.8) |

Tableau 9: Caractéristiques initiales des scores HAD. DS = déviation Standard, moy = moyenne, min = minimum, max = maximum, n = effectif partiel, N = effectif total.

| Effectifs scores HAD | T1 (N= 17) | T2 (N = 13) | T3 (N= 11) |
|-----------------------|------------|-------------|------------|
| Score anxiété >10 | 7 | 1 | 1 |
| Score dépression > 10 | 0 | 2 | 0 |

Tableau 10 : Effectifs des patients présentant un score HAD anxiété ou dépression supérieur à 10 (catégorie avérée).

4. Variation des scores neuro-psychologiques au cours du temps

Les différences dans les scores obtenus aux TNP entre T1-T2 et T1-T3 et le degré de signification statistique p sont présentés en tableau 11.

Le seul test dont la variation est significative au cours du temps est l'échelle HAD, avec une diminution au temps 2 ($p=0.0206$) et au temps 3 ($p=0.0111$) en comparaison du temps 1. Le score HAD ne varie pas entre les temps T2 et T3.

| Test | Différence moyennes T1-T2 (DS) N= 13 | p | Différence moyennes T1-T3 (DS) N = 11 | p |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|
| Code /93 | -0.15 (6.9) | 0.9372 | -2.09 (5.38) | 0.2260 |
| Empans droits /9 | 0.00 (2) | 1 | -0.27 (1.01) | 0.3910 |
| Empans envers /14 | -0.46 (1.51) | 0.3191 | 0.18 (1.47) | 0.6904 |
| Apprentissage Critère A /1 | -0.11 (0.36) | 0.3623 | -0.15 (0.29) | 0.1306 |
| Apprentissage Critère B /1 | 0.00 (-0.38) | 0.8067 | -0.07 (0.47) | 0.6566 |
| Apprentissage Critère C /1 | -0.07 (0.24) | 0.2884 | -0.03 (0.41) | 0.8100 |
| HAD global /42 | 4.38 (5.94) | 0.0206 | 5.06 (4.57) | 0.0111 |

Tableau 11: Résultats de comparaison des tests neuro-psychologiques aux trois temps. DS = déviation Standard, moy = moyenne, min = minimum, max = maximum, N= effectif)

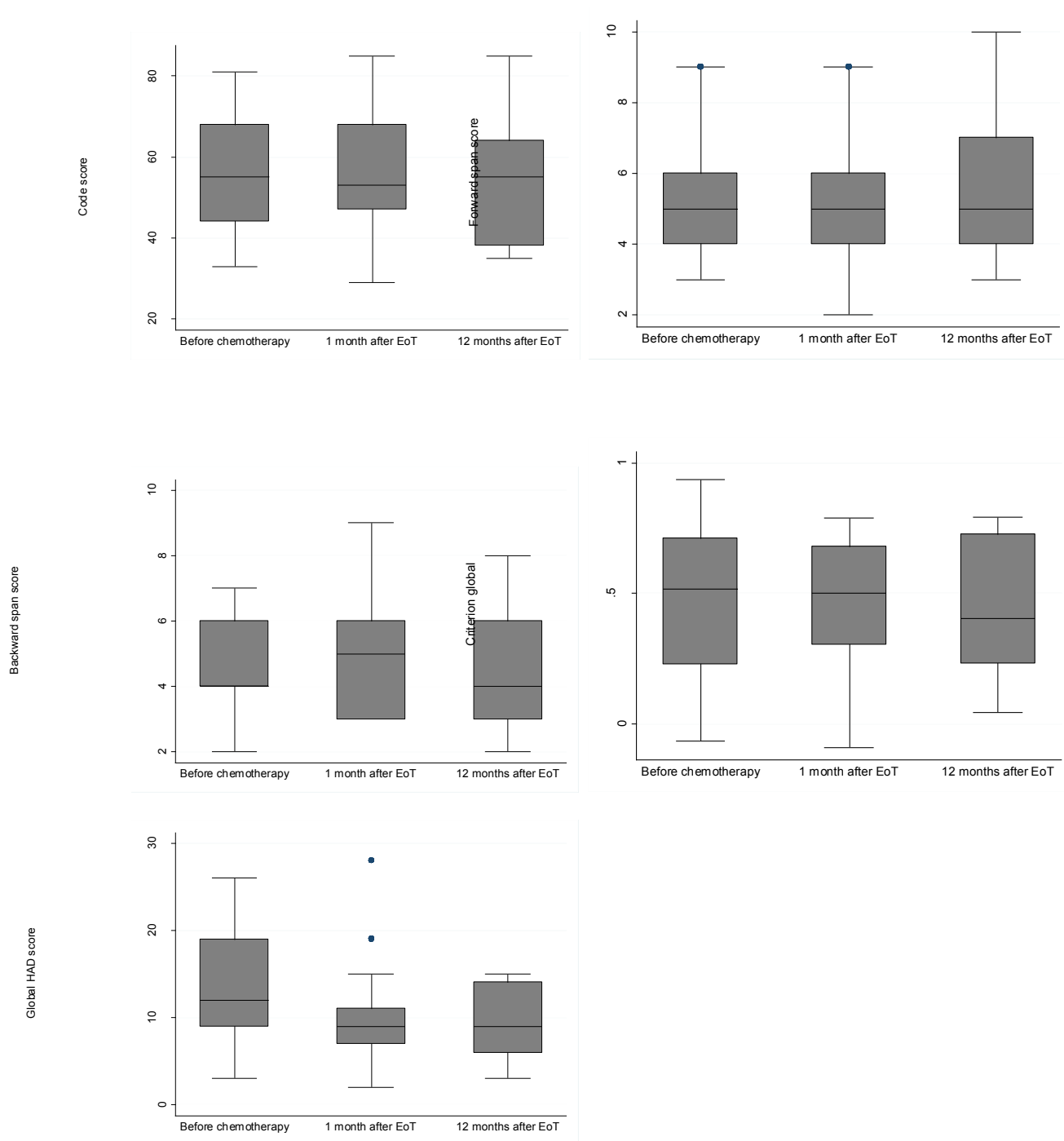


Figure 16: Représentation des variations des scores obtenus aux TNP au cours du temps (ordre de gauche à droite et de haut en bas: code, empan droits, empan envers, apprentissage critère global, HAD).

c. Scanners diagnostiques

L'ensemble des TDM cérébraux diagnostiques sans injection de produit de contraste réalisés lors du premier examen TEP étaient normaux, sans anomalie intercurrente susceptible d'agir comme facteur confondant dans nos résultats.

d. Résultats de l'analyse des SUV par ROI

- Mesures de SUV initiales (temps 1) toutes régions

| SUV (N=17) | Statistiques | |
|----------------|----------------------|------------------------|
| Minimum | moy (DS) min, max | 1.8 (0.6) 0.7-3.2 |
| Moyen | moy (DS) min, max | 5.8 (1.9) 3.1-11.3 |
| Maximum | moy (DS) min, max | 10.7 (4.0) 6.4-23.1 |

Tableau 12 : Caractéristiques statistiques initiales des SUV mesurés

- Variation des SUV dans le temps pour les 20 régions initialement déterminées

Il existe une augmentation statistiquement significative des SUV minimum à T2 en comparaison à T1 pour les régions cingulaire postérieure, temporale et occipitale gauches ainsi que des SUV minimum à T3 en comparaison à T1 pour les lobes temporaux et occipitaux bilatéraux, frontal gauche, cérébelleux droit et la scissure calcarine gauche.

Il n'existe aucune différence significative entre les mesures de SUV moyen et maximum à T1, T2 ou T3. Les données statistiques montrant les variations significatives des SUV minimum au cours du temps sont présentées dans le tableau 13.

| Région cérébrale | moyenne SUV min T1 (DS) | Moyenne SUV min T2 (DS) | Différence T1-T2 moy (DS) | p | Moyenne SUV min T3 (DS) | Différence T1-T3 moy (DS) | p |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------|-------------------------|---------------------------|---------------|
| Lobe frontal gauche | 0.67 (0.26) | NS | NS | NS | 0.8 (0.19) | -0.13 (0.19) | 0.363 |
| Cingulaire et para-cingulaire droite | 1.51 (0.4) | NS | NS | NS | 1.77 (0.5) | -0.26 (0.44) | 0.0828 |
| Lobe occipital gauche | 0.84 (0.3) | 1.23 (0.48) | -0.39 (0.49) | 0.0036 | NS | NS | NS |
| Lobe temporal gauche | 0.91 (0.24) | 1.19 (0.45) | -0.28 (0.51) | 0.0230 | 1.13 (0.27) | -0.22 (0.21) | 0.0038 |
| Lobe temporal droit | 0.87 (0.2) | NS | NS | NS | 1.06 (0.21) | -0.2 (0.19) | 0.0066 |
| Scissure calcarine et cortex adjacent gauches | 1.52 (0.85) | NS | NS | NS | 2.09 (0.63) | -0.57 (0.86) | 0.0328 |
| Cervelet droit | 0.47 (0.14) | NS | NS | NS | 0.59 (0.16) | -0.12 (0.15) | 0.0260 |

Tableau 13: Régions cérébrales montrant une variation des SUV minimum entre les 3 temps. NS = non significatif, DS = Déviation Standard.

- Description du SUV selon le temps et le côté de la région cérébrale

Les représentations graphiques ci-après illustrent la variation au cours du temps des SUV minimum (figure 17) pour 20 régions cérébrales, du côté droit et gauche.

Le SUV minimum varie en fonction du côté de la région cérébrale, excepté pour les régions centrales, du gyrus cingulaire et para-cingulaire et le lobe frontal.

Le SUV moyen varie en fonction du côté de la région cérébrale pour la région de la scissure calcarine.

Le SUV maximum ne varie pas en fonction du côté cérébral.

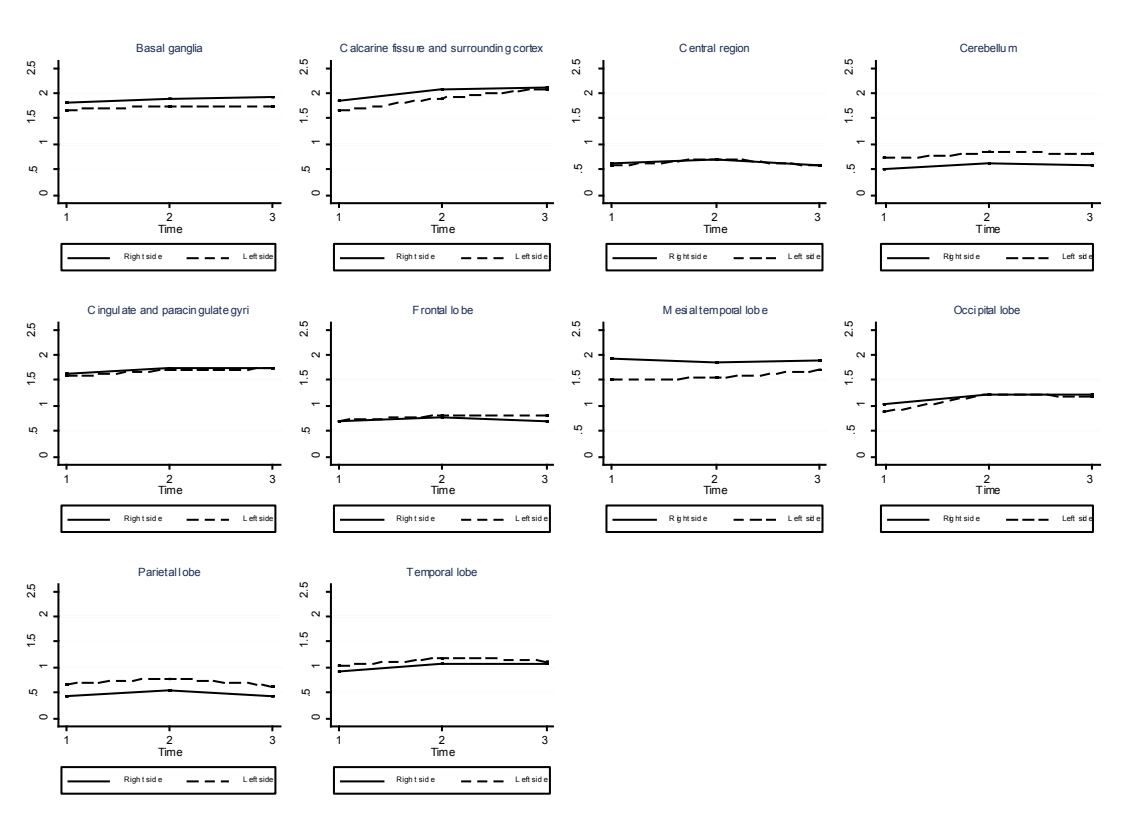


Figure 17: Variations du SUV minimum en fonction du temps et du côté cérébral.

- Estimation de la sensibilité aux changements (Standardized Response Mean)

Les régions cérébrales communes entre TEP1-TEP2 et TEP1-TEP3, ayant les valeurs de SRM supérieures à 0.50 sont la région de la scissure calcarine gauche, le cervelet droit, les lobes temporaux et occipitaux gauches (résultats détaillés de SRM en annexe 5).

Dans la suite des résultats présentés pour cette technique d'analyse, la variable d'intérêt sera le SUV minimum, seul paramètre ayant montré une variation au cours du temps et les résultats de corrélation présentés concerneront les régions cérébrales dont la variation du SUV minimum est significative dans le temps, avec un SRM supérieur à 0.50.

- Association entre SUV et Tests neuro-psychologiques

Les analyses de corrélation entre SUV minimum et TNP montrent une corrélation positive, sans différence significative en fonction des aires cérébrales analysées, entre :

- la valeur du SUV pré-chimiothérapie et le score au test du Code ($p = 0.007$),
- la valeur du SUV à 1 mois de la fin des traitements et le score HAD ($p = 0.001$).

Il n'existe pas de corrélation significative entre le SUV minimum et l'épreuve de rappel de chiffres ou entre le SUV minimum et les critères A, B et C du test d'apprentissage fonctionnel.

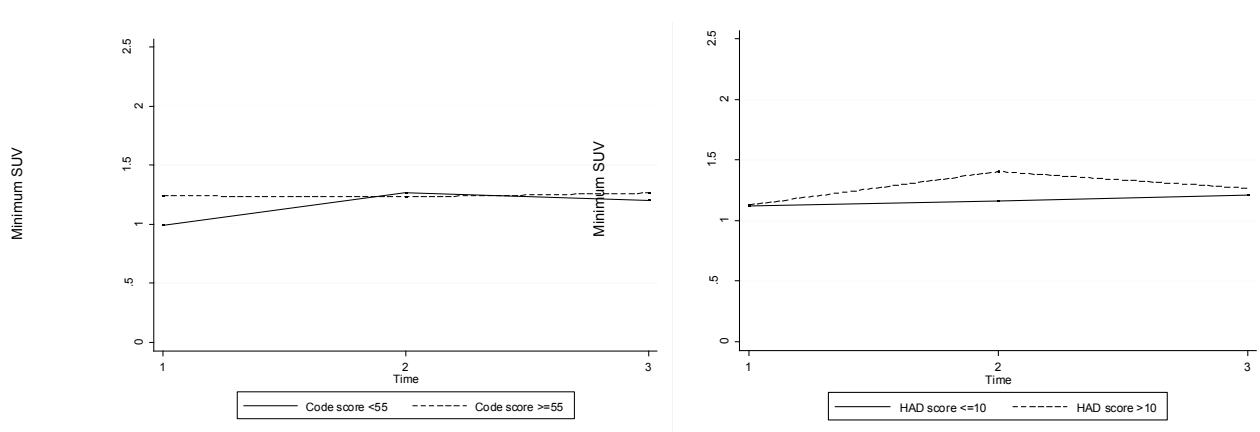


Figure 18 : Représentation graphique de la corrélation entre la valeur de SUV minimum et les résultats au test du Code (courbe gauche) et à l'échelle HAD (courbe droite).

e. Résultats des analyses sous SPM

1. Comparaison patients-contrôles

NB : Sur les figures à suivre illustrant nos résultats, les images de fusion entre les cartes statistiques paramétriques et les coupes axiales T1 d'IRM sont présentées avec la droite du patient à droite (par convention SPM). Par convention, l'axe des x est l'axe antéro-postérieur, l'axe des y est l'axe droit-gauche et l'axe des z est l'axe supéro-inférieur.

a. « Etat de base » : comparaison des patients avant chimiothérapie au groupe contrôle sain

La seule différence objectivable entre les deux groupes est un **hypométabolisme très focal de l'aire corticale 9 de Brodmann (cortex préfrontal)** (tableau 14).

b. Comparaison des patients 1 mois après la fin de la chimiothérapie (T2) avec le groupe contrôle

L'analyse comparative sous SPM® des 13 patients ayant bénéficié d'un examen TEP à T2 (1 mois après la fin de leur traitement) par rapport à un groupe témoin issu de la base ADNI, montre plusieurs atteintes métaboliques significatives dans le groupe patient ($p < 0.05$ corrigé des comparaisons multiples). Ces hypométabolismes concernent en particulier le lobe frontal, l'insula, le lobe temporal et le cervelet. Les détails de la localisation anatomique (aire fonctionnelle de Brodmann, gyrus cérébral, côté, coordonnées du cluster dans le référentiel MNI) ainsi que les Z-Score et l'étendue des clusters en nombre de voxels sont donnés dans le tableau 14.

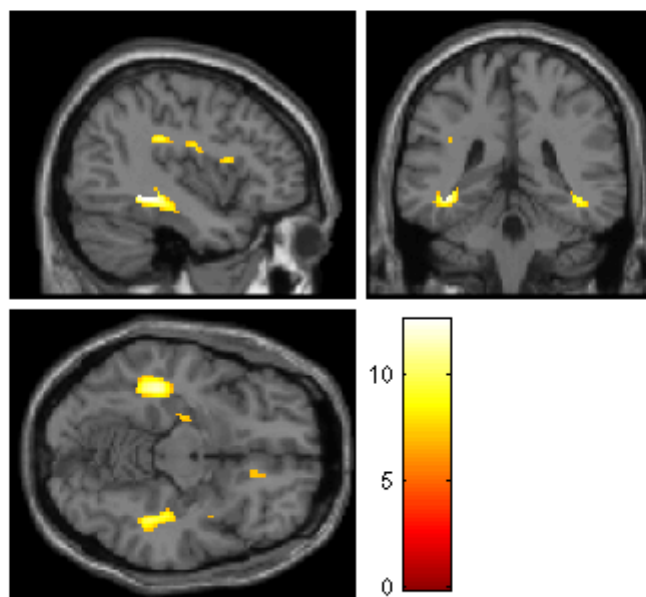
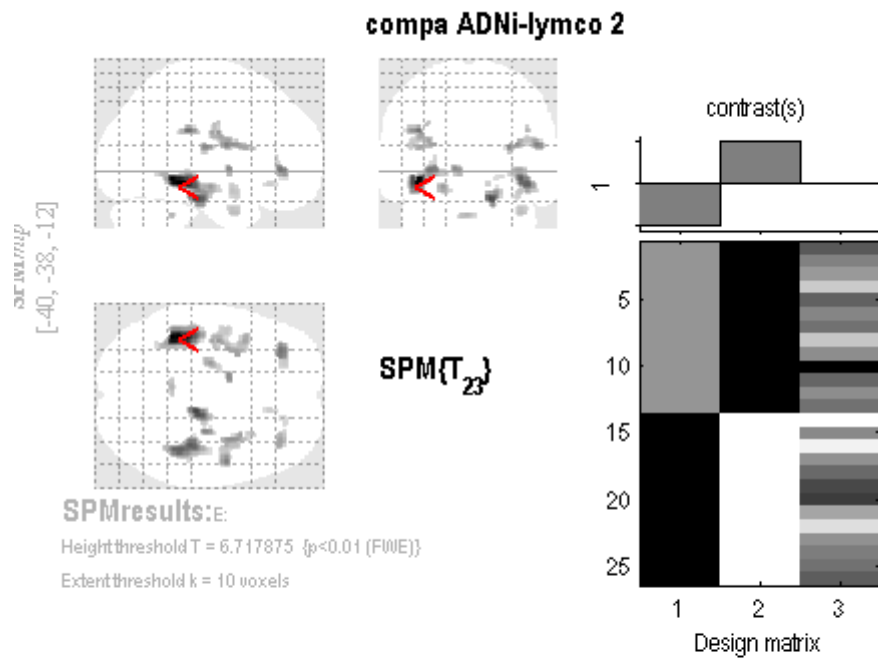


Figure 19: Carte statistique paramétrique des résultats de comparaison des patients avant chimiothérapie au groupe contrôle sain sous SPM8. La carte des scores Z des régions significativement hypométaboliques chez les patients est représentée dans l'espace anatomique standard (Talairach et Tournoux) avec la droite à droite de l'image, avec recalage anatomique sur une IRM encéphalique en coupe axiale, pondérée en T1. Résultats de comparaison des patients à 1 mois de la fin de la chimiothérapie au groupe contrôle sain sous SPM.

c. Comparaison des patients à 1 an de la fin de la chimiothérapie (T3) au groupe contrôle

Cette comparaison met en évidence des hypométabolismes corticaux temporaux, cingulaire postérieur, pariétal et frontal ainsi qu'une atteinte cérébelleuse gauche (tableau 14).

| COMPARAISON | ECHELLE DU CLUSTER | | ECHELLE DU VOXEL | | | |
|-----------------------|--------------------|------------|------------------------------|--------------|--------------------------------|------------------|
| | ETENDUE CLUSTER | LOBE | COORDONNES TALAIRACH | Z-Score | REGION CORTICALE | AIRE DE BRODMANN |
| Contrôles-TEP1 | 36 | Frontal G | -8 48 30 | 5.83 | Gyrus frontal supérieur | 9 |
| Contrôles-TEP2 | 1891 | Frontal D | 38, -28, -10 | 6.56 | Gyrus parahippocampal | 36 |
| | 1041 | Frontal D | 35, 38, -4 | 6.11 | Gyrus frontal inférieur gauche | 47 |
| | 1041 | Frontal D | 50, -4, 18 | 6.3 | Gyrus précentral | 6 |
| | 1278 | Frontal D | -38, 10, 16 | 6.29 | Gyrus frontal moyen | 9 |
| | 1891 | Temporal D | 42, -36, -12 | 6.09 | Gyrus fusiforme | 20 |
| | 1480 | G | -12, -2, 0 | 6.25 | Noyau lenticulaire | |
| | 1041 320 | D et G | -6, -44, -34 26, -48, -42 | 5.79 4.88 | Tonsilles cérébelleuses | |
| | | Insula D | 34, 4, 18 | 6.16 | Gyrus insulaire | 13 |
| Contrôles-TEP3 | 134 | Cervelet G | -46, -34, -28 | 4.25 | Culmen | |
| | 134 | Temporal G | -42, -28, -32 | 4.18 | Gyrus temporal inférieur | 20 |
| | 14 | Frontal G | -52, 28, 14 | 3.72 | Gyrus frontal inférieur | 46 |
| | 25 | Limnique G | -16, -62, 6 | 3.56 | Gyrus cingulaire postérieur | 30 |
| | 4 | Pariétal G | -58, -38, 42 | 3.32 | Lobule pariétal inférieur | 40 |

Tableau 14 : Localisation anatomique et données statistiques concernant les hypométabolismes cérébraux des patients à 1 mois de la fin de la chimiothérapie en comparaison des contrôles.

2. Comparaisons longitudinales appariées

Les analyses évaluant les modifications individuelles du métabolisme cérébral au cours du temps montrent plusieurs zones hypométaboliques. Nous exprimons ces résultats ci-après en trois parties : comparaison des temps 1 et 2 (13 patients), 2 et 3 (11 patients) puis 1 et 3 (11 patients).

- L'analyse longitudinale appariée entre T1 et T2 met en évidence des hypométabolismes préfrontaux à T2. Les figures 20 et 21 montrent les cartes paramétriques illustrant ces résultats. Le tableau 15 donne les détails anatomiques et statistiques de ces clusters hypométaboliques.

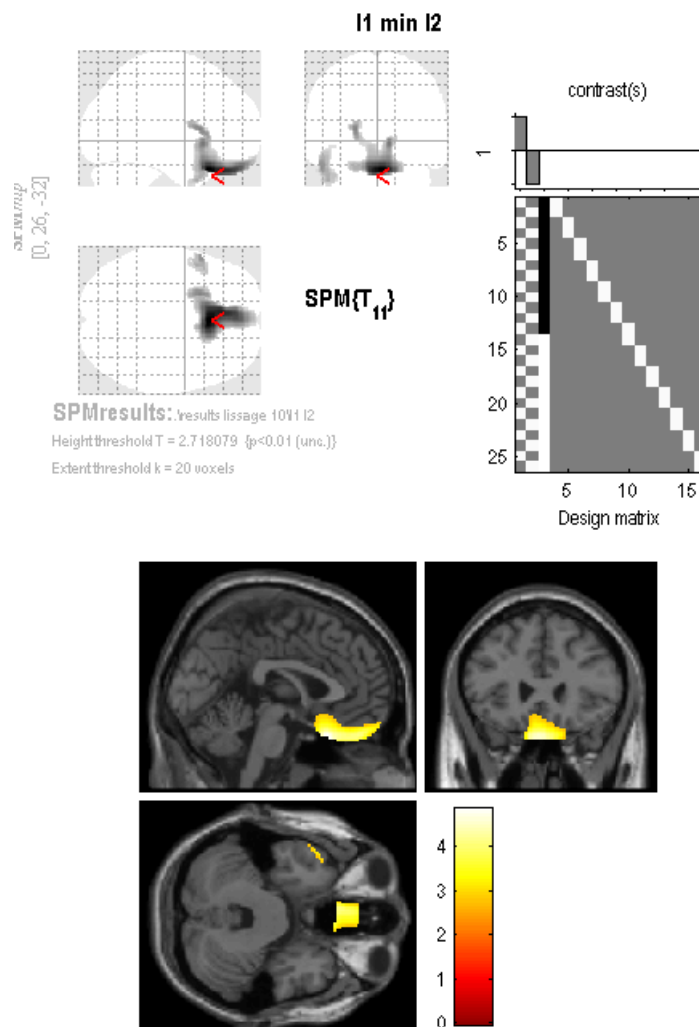


Figure 20: Résultats de l'analyse longitudinale appariée entre T1 (avant chimiothérapie) et T2 (à 1 mois de la fin de la chimiothérapie).



Figure 21: Présentation des mêmes résultats fusionnés à des IRM structurales normales en T2 FLAIR, en coupes axiales multiples.

- L'analyse longitudinale appariée entre T2 et T3 ne montre **aucune différence significative**, quel que soit le seuil de significativité statistique employé.
- L'analyse longitudinale appariée entre T1 et T3 montre des hypométabolismes frontaux, de localisation identique à ceux observés lors de la comparaison T1-T2, moins étendus (clusters de plus petites tailles). Il s'y associe un hypométabolisme cingulaire antérieur dorsal gauche (figure 22, tableau 15).

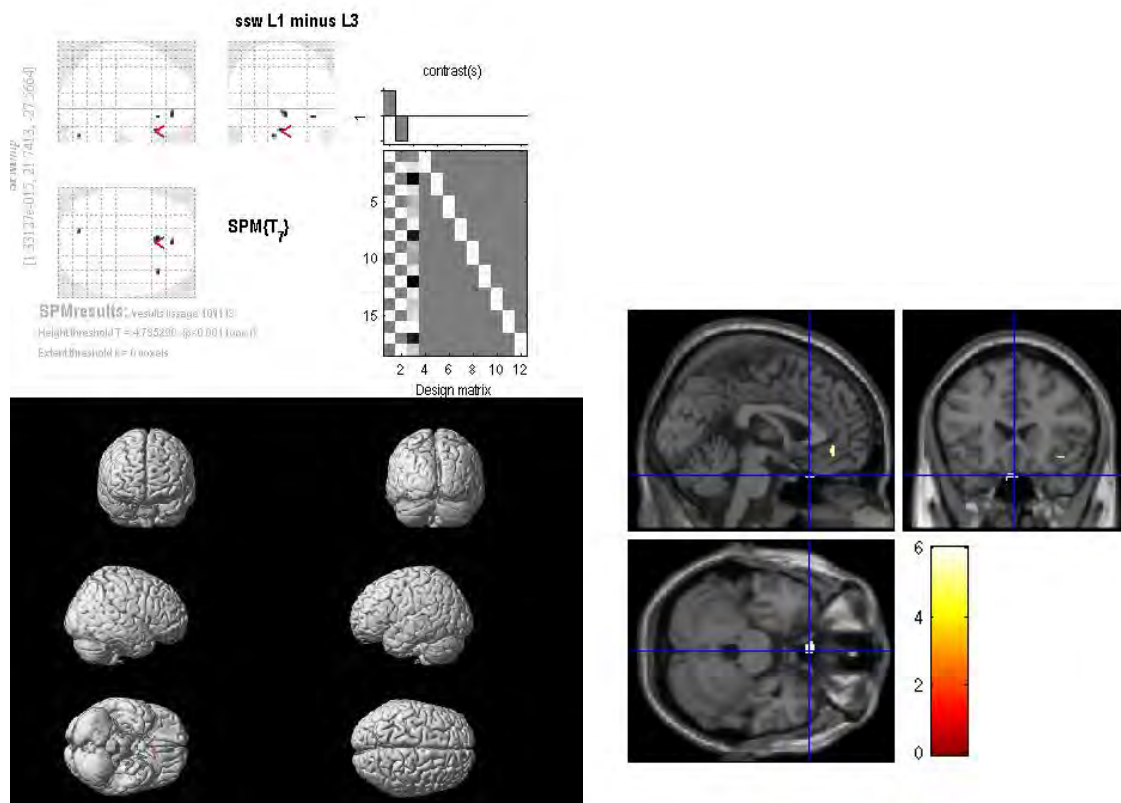


Figure 22: Résultats de l'analyse longitudinale appariée entre T1 et T3

| COMPARAISON | ECHELLE DU CLUSTER | | ECHELLE DU VOXEL | | | |
|-------------|--|------------|----------------------|---------|---------------------------------|------------------|
| | ETENDUE CLUSTER | LOBE | COORDONNES TALAIRACH | Z-Score | REGION CORTICALE | AIRE DE BRODMANN |
| TEP1-TEP2 | 276 | Frontal G | -6, 32, -30 | 3.61 | Gyrus prefrontal orbito-frontal | 11 |
| | 276 | Frontal G | -46, 32, -12 | 3.11 | Gyrus frontal inférieur | 47 |
| TEP2-TEP3 | Absence de différence entre les deux groupes | | | | | |
| TEP1-TEP3 | 24 | Frontal G | -2, 22, -28 | 3.47 | Gyrus prefrontal orbito-frontal | 11 |
| | 8 | Frontal D | 38, 24, -12 | 3.42 | Gyrus frontal inférieur | 47 |
| | 23 | Limnique D | 2, 42, -8 | 3.39 | Gyrus cingulaire antérieur | 32 |

Tableau 15 : Détails anatomiques et statistiques des clusters hypométaboliques en analyse longitudinale appariée.

3. Analyse de la corrélation entre la variation des TEP et celle des TNP (Régression multiple)

1) Corrélation entre métabolisme et Score du Code

Les figures 23, 24 et 25 illustrent les résultats de corrélation entre les hypométabolismes TEP et respectivement le test du Code, le test d'Apprentissage et le test de Rappel de Chiffres. Les résultats statistiques sont présentés en tableau 16.

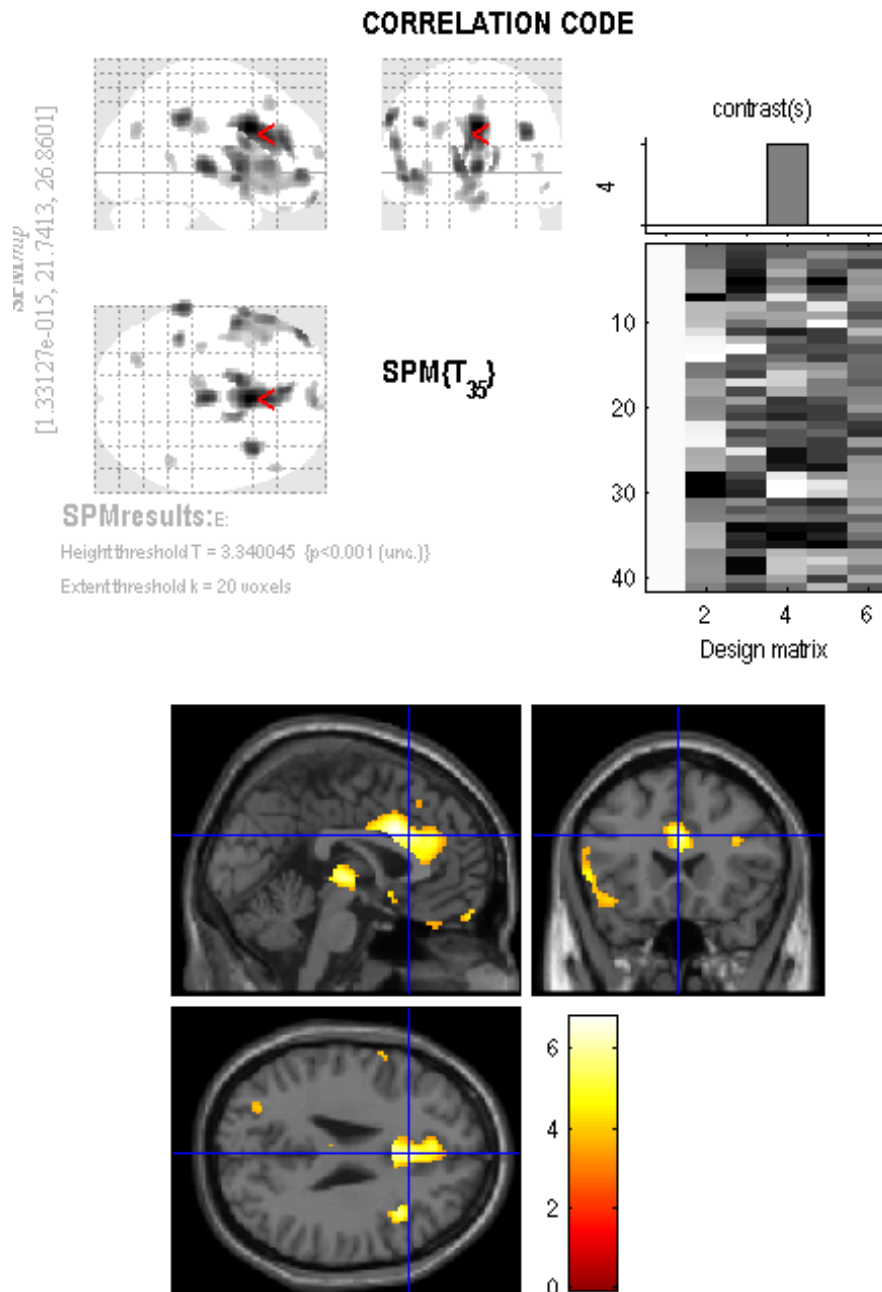


Figure 23: Résultats de l'analyse de régression multiple exprimant la corrélation entre les scores obtenus au test du Code et les altérations du métabolisme cérébral.

2) Corrélation entre métabolisme en TEP et scores au test d'apprentissage (critère rC)

Il existe une corrélation entre la baisse des performances au critère global rC à l'épreuve d'apprentissage et la diminution du métabolisme dans des aires cérébrales corticales frontales, limbique, pariétale, cérébelleuse.

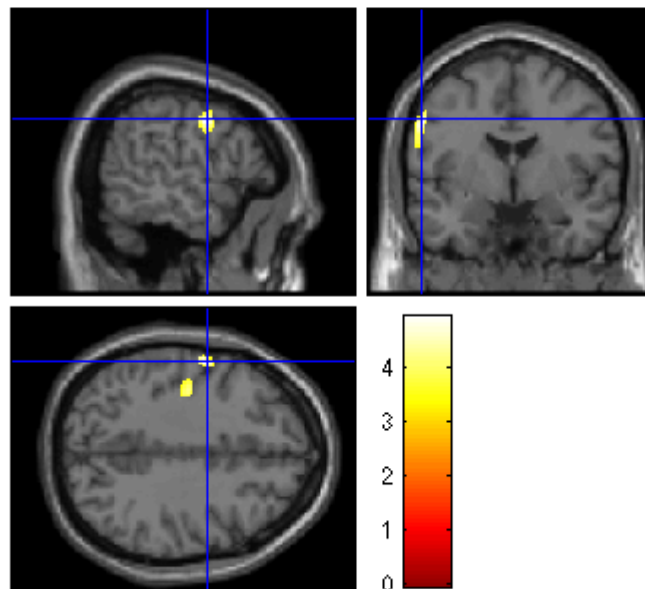
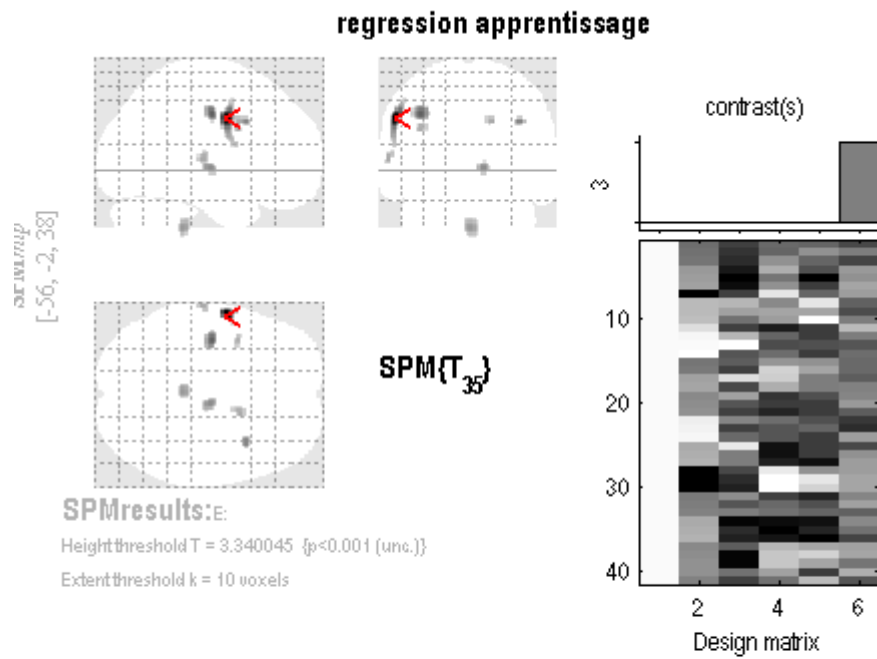


Figure 24: Cartes paramétriques illustrant la corrélation entre les performances d'apprentissage et les altérations des TEP.

3) Corrélation entre métabolisme et scores au test de rappel de chiffres

Il existe une corrélation entre la baisse des performances de mémoire de travail au test de rappel de chiffres et la diminution du métabolisme dans les régions cérébrales frontales, temporales, pariétales et cérébelleuse.

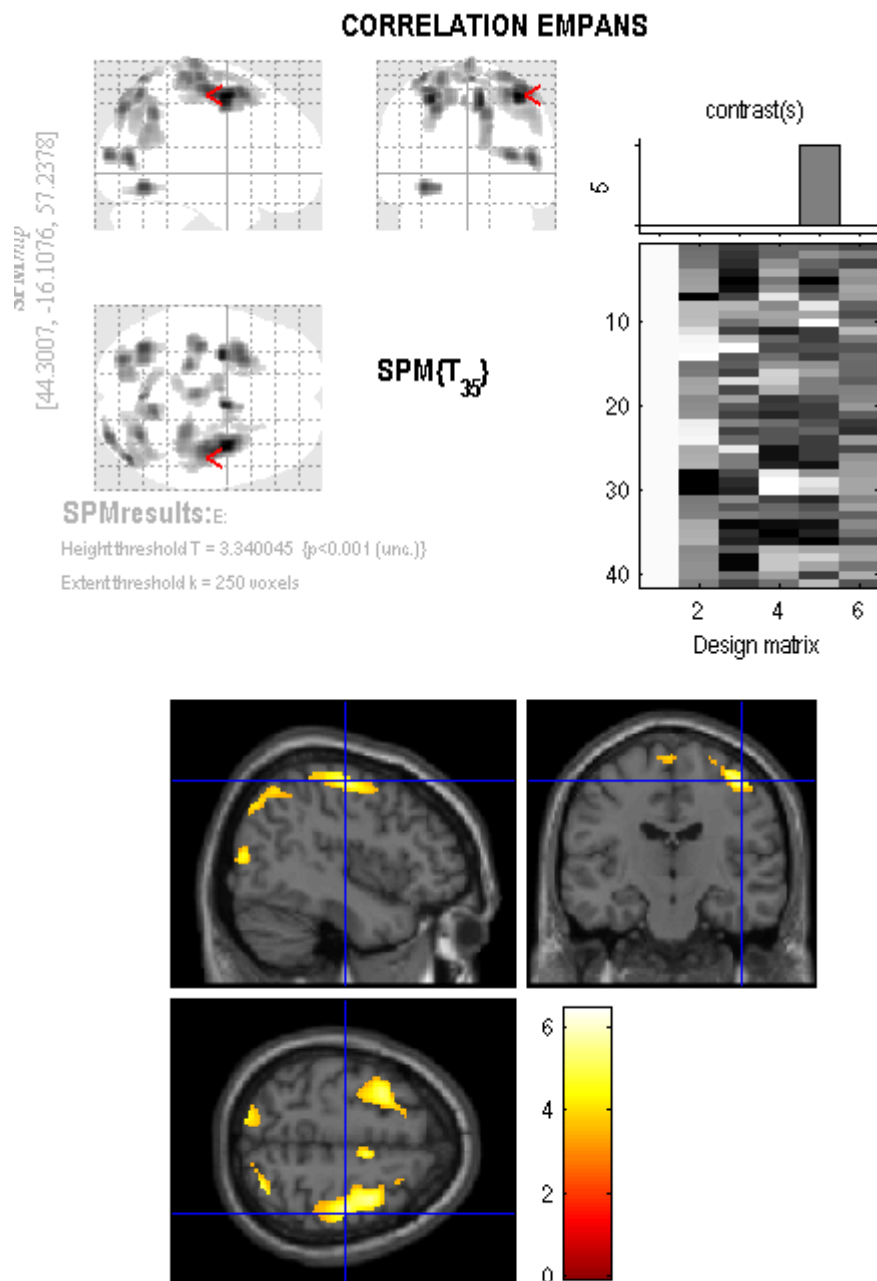


Figure 25: Cartes paramétriques des résultats de corrélation entre les scores au test de rappel de chiffres et les altérations métaboliques en TEP.

| CORRELATION | ECHELLE DU CLUSTER | | | ECHELLE DU VOXEL | | |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|----------------------|------------------|----------------------------|------------------|
| | ETENDUE CLUSTER | LOBE | COORDONNES TALAIRACH | Z-Score | REGION CORTICALE | AIRE DE BRODMANN |
| Test du Code | 1211 | Limnique D | 2, 14, 30 | 5.4 | Cingulum antérieur ventral | 24 |
| | 1211 | Limnique D | 2, 24, 26 | 5.02 | Cingulum antérieur dorsal | 32 |
| | 369 | G | -12, 6, 2 | 4.81 | Noyau lenticulaire | |
| | 246 | Thalamus D | 2, -20, 2 | 4.93 | Thalamus | |
| | 1038 | Frontal G | -46, 50, -4 | 4.59 | Gyrus frontal moyen | 10 |
| | 151 | Frontal G | 38, 16, 26 | 4.81 | Gyrus frontal moyen | 9 |
| | 1038 | Frontal G | -60, 10, 18 | 4.48 | Gyrus frontal inférieur | 45 |
| | 46 | Frontal D | 4, 28, 48 | 3.65 | Gyrus frontal supérieur | 8 |
| | 1038 | Temporal G | -54, 4, -6 | 4.68 | Gyrus temporal supérieur | 38 |
| | 171 | Pariétal G | -64, -4, -26 | 4.83 | Gyrus pariétal inférieur | 40 |
| | 67 | Pariétal G | -26, -72, 30 | 3.64 | Précuneus | 19 |
| Test de l'Apprentissage Fonctionnel | 119 | Frontal G | -56, -2, 38 | 4.27 | Gyrus précentral | 6 |
| | 49 | Thalamus D | 10, -16, 0 | 3.54 | Thalamus | |
| | 17 | Temporal G | -62, -20, 6 | 3.40 | Gyrus temporal supérieur | 22 |
| | 18 | Limnique D | 16, 8, 34 | 3.39 | Cingulum antérieur dorsal | 32 |
| Test de Rappel de chiffres | 1276 | Frontal D | 38, -4, 54 | 5.2 | Gyrus frontal médial | 6 |
| | 1276 | Frontal D | 42, -14, 56 | 4.69 | Gyrus précentral | 4 |
| | 860 | Frontal G | -30, -6, 52 | 4.98 | Gyrus précentral | 6 |
| | 1276 | Pariétal D | 28, -34, 70 | 4.22 | Gyrus postcentral | 2 |
| | 287 | Temporal D | 48, -76, 8 | 4.52 | Gyrus temporal moyen | 39 |
| | 287 | Occipital D | 30, -92, 12 | 4.43 | Gyrus occipital moyen | 18 |
| | 354 | Pariétal G | -26, -82, 46 | 4.44 | Précuneus | 19 |
| | 603 | Pariétal D | 30, -68, 56 | 4.39 | Gyrus pariétal supérieur | 7 |

Tableau 16 : Détails anatomiques et statistiques des clusters correspondant aux corrélations entre TEP et tests neuropsychologiques.

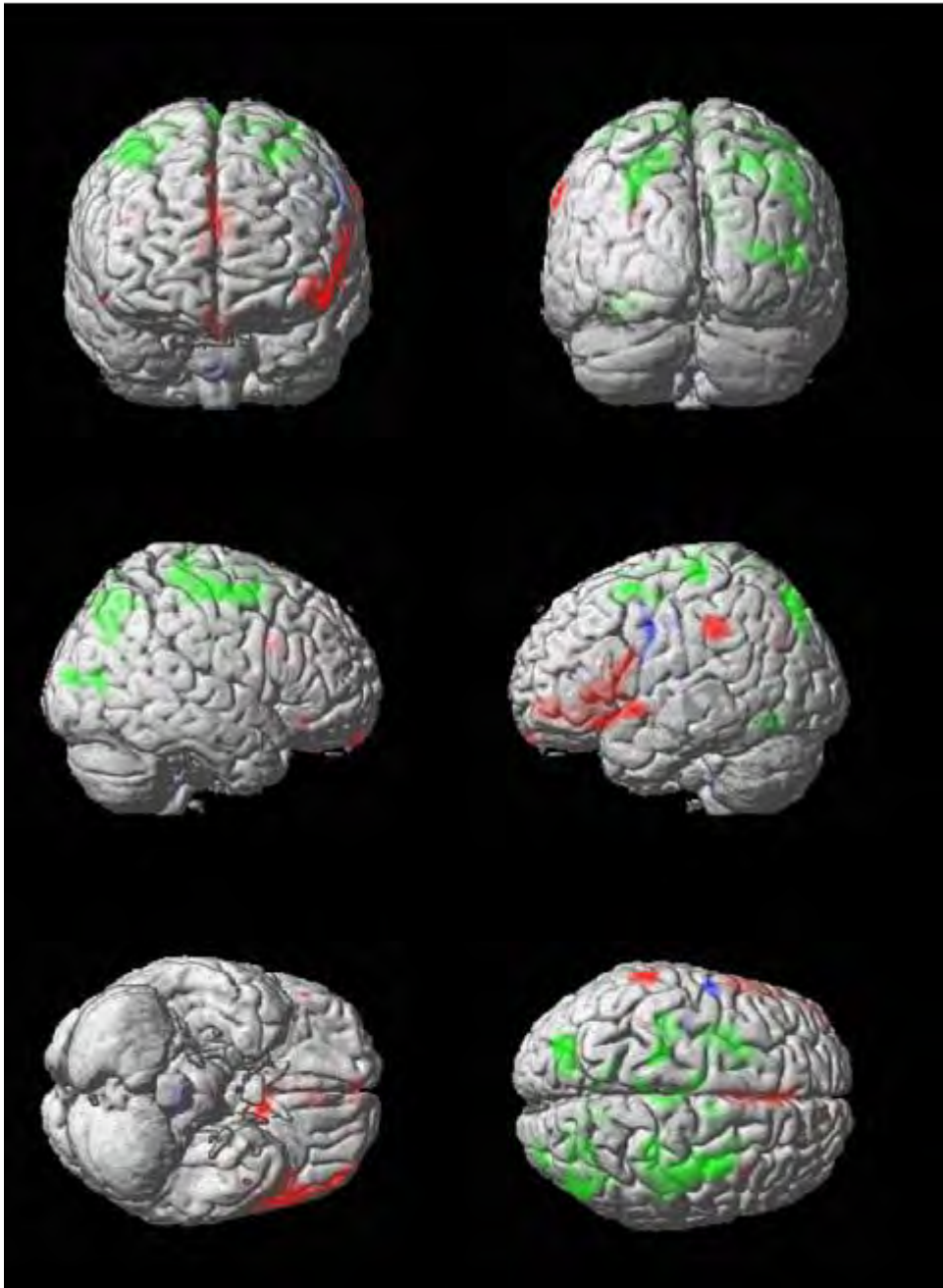


Figure 26: Représentation volumique 3D des corrélations entre hypométabolismes en TEP et altération des scores neuropsychologiques. Rouge = corrélation entre TEP et vitesse procédurale (test du Code), Vert = corrélation entre TEP et mémoire de travail (test des Empans), Bleu = corrélation entre TEP et scores d'Apprentissage.

IV) DISCUSSION

Dans ce travail de thèse, nous avons évalué les modifications du métabolisme cérébral en TEP-TDM au ¹⁸F-FDG chez des patients traités par R-CHOP pour LBDGC, par 2 modalités d'analyse : évaluation de la variation du SUV de régions d'intérêt cérébrales et évaluation métabolique sur l'ensemble du cerveau grâce au logiciel SPM®.

a. Caractéristiques de la population et de l'étude

Un des points forts de cette étude pilote, par rapport aux travaux antérieurs, est son schéma longitudinal, capital dans ce type d'étude car les données de la littérature restent pauvres en terme de connaissances sur les dates d'apparition des troubles, leur évolution au cours du temps, les possibilités éventuelles d'amélioration tardive ou d'aggravation spontanée. Ce schéma permet également d'identifier des atteintes cérébrales pré-thérapeutiques, permettant de ne pas surestimer les lésions visualisées en cours de suivi. Par ailleurs, notre analyse intéresse un groupe de patients homogène en terme de diagnostic histologique, de score pronostic (IPI 0 ou 1 dans 75.1% des cas), de grade OMS (0 dans 70.5%) et de protocole chimiothérapique (6 ou 8 R-CHOP dans 76.4% des cas et 4 injections de Méthotrexate intrathécal dans 76.4% des cas). Aucune étude antérieure analysant le métabolisme cérébral d'un groupe homogène de patients porteurs d'un LBDGC n'existe à notre connaissance. Nous avons de plus utilisé un groupe contrôle indemne de toute chimiothérapie ou de toute pathologie néoplasique, appariés sur l'âge et le sexe avec nos patients, permettant de s'affranchir des principaux facteurs de confusion.

b. Tests neuro-psychologiques

Les tests neuro-psychologiques ciblaient les fonctions cognitives décrites altérées dans les suites d'une chimiothérapie. Nous avons pris en compte les facteurs confondants potentiels tels que l'âge mais aussi le degré d'anxiété ou l'état dépressif grâce à une échelle de mesure validée (échelle HAD). Les tests du Code et de Rappel de Chiffres ont fait l'objet de nombreux travaux de validation. Ils permettent d'évaluer la vitesse procédurale, les capacités attentionnelles et la mémoire de travail, fonctions cognitives ayant montré une altération dans les suites de chimiothérapie et dans le vieillissement cognitif¹⁰¹. Une caractéristique originale de notre étude est l'intégration d'un test d'apprentissage fonctionnel, qui constitue une capacité d'adaptation du sujet face à différents évènements de vie. Le rationnel de l'utilisation de ce test, dont les résultats sont significativement moins bons chez les sujets âgés que dans une population jeune a été présenté dans plusieurs publications^{102 103} mais ce test n'est pas validé et n'est pas utilisé dans les batteries classiques de TNP.

Des altérations minimales à modérées des scores aux TNP dans les suites de l'exposition à la chimiothérapie sont mises en évidence. Sur les 11 patients ayant eu 3 examens TEP réalisés, la proportion d'altération de plus de 5% des performances cognitives observées aux tests du

Code et de l'apprentissage fonctionnel est d'environ 54% (6 patients sur 11) et de 36 % au test de Rappel de chiffres (4 patients sur 11). Ce résultat n'est pas significatif au plan statistique puisque seuls les scores HAD sont significativement meilleurs aux temps 2 ($p= 0.0206$) et 3 ($p=0.111$) qu'au temps 1.

Ces résultats sont en accord avec de précédentes études qui rapportent une altération mineure et inconstante des capacités attentionnelles et de la mémoire de travail dans les suites de l'exposition à la chimiothérapie, en faveur d'une atteinte restant modérée des circuits cognitifs sous-cortico-frontaux. Les perturbations des TNP rapportées dans la littérature sont de l'ordre d'une déviation standard par rapport aux valeurs normales pour l'âge, avec une incidence de 15 à 50% dans les différents groupes étudiés^{104 105}. Certains auteurs constatent de telles anomalies jusqu'à 10 ans après la fin des traitements (lors d'études transversales)¹⁰⁶. Il existe néanmoins une grande diversité dans les tests employés, aboutissant à une hétérogénéité des critères diagnostiques rapportés dans la littérature. Ces données renforcent la validité de l'hypothèse selon laquelle les altérations cognitives post-chimiothérapie partageraient des similarités avec le vieillissement cognitif.

Plusieurs auteurs ont montré qu'il existe une différence importante entre les altérations notées aux TNP (en général mineures et inconstantes, voire non significatives au plan statistique comme dans notre cas) et les troubles cognitifs auto-perçus, qui se révèlent majeurs et handicapant dans la vie quotidienne¹⁰⁷. La réalisation d'épreuves d'autoévaluation des troubles cognitifs chez nos patients (comme par exemple l'échelle FACT-cog), aurait pu nous permettre d'évaluer de telles différences entre troubles cognitifs objectifs et subjectifs. Downie et coll. ont mené une étude comparant les données objectives des TNP et celles subjectives d'auto-questionnaires, chez des femmes ayant été traitées par chimiothérapie pour des néoplasies mammaires. Alors que les TNP montraient des altérations respectives de 61%, 48% et 10% dans les tests de langage, mémoire et concentration, les auto-questionnaires montraient des troubles de l'ordre de 78%, 95% et 90% pour ces trois mêmes fonctions¹⁰⁸. Shilling et Jenkins ont évalué lors d'auto-questionnaires une incidence de 71% des difficultés de mémoire et de 64 % des troubles de l'attention à 6 mois de la fin de la chimiothérapie chez 142 patientes traitées pour néoplasie mammaire. A 18 mois, ces valeurs étaient de 60 et 42% respectivement. Il n'y avait néanmoins pas de lien entre ces troubles cognitifs subjectifs rapportés par les patientes et les mesures objectives aux TNP, qui n'étaient pas franchement altérées. A contrario, une forte corrélation était mise en évidence entre les problèmes de mémoire décrits en auto-questionnaires et l'altération de la qualité de vie à 6 mois¹⁰⁹.

Aucune étude antérieure ne s'est intéressée aux difficultés d'apprentissage fonctionnel dans les suites de chimiothérapies ; aucune valeur d'altération aux épreuves d'apprentissage fonctionnel n'a donc été publiée. Nous constatons des performances hétérogènes aux épreuves d'apprentissage. Entre les temps d'analyse T1 et T2, 61% des patients ont présenté une altération de plus de 5% des performances aux épreuves d'apprentissage contre 45% entre les temps T2 et T3, résultats non significatifs au plan statistique. Les difficultés d'apprentissage paraissent inconstantes et d'intensité variable à l'échelle de notre groupe. Le

profil évolutif le plus représenté consiste en une altération minimale des scores d'apprentissage au temps T3, sans différence entre l'utilisation de l'indice partiel rB ou global rC. Ces résultats sont différents de ceux publiés dans le domaine du vieillissement, où le critère négatif B était moins bien utilisé chez les sujets âgés que le critère positif A, entraînant une chute du score obtenu au critère B au cours du temps, alors que le critère global C intégrant l'utilisation des indices A et B restait globalement stable¹¹⁰.

c. Analyse des SUV par ROI

Les SUV moyen et maximum ne sont pas modifiés de façon significative dans les suites de l'exposition à la chimiothérapie. Il existe une augmentation significative des valeurs de SUV minimum de certaines zones cérébrales (notamment temporales, occipitales, cérébelleuses) à 1 mois et à 1 an après la fin de la chimiothérapie ($p < 0.05$).

Ce résultat va à l'encontre des hypothèses initiales formulées, des données de la littérature et de l'analyse réalisée avec SPM® qui montre des hypométabolismes à 1 mois et 1 an après la fin de la chimiothérapie dans plusieurs régions corticales et sous-corticales. L'hypothèse d'une réelle augmentation du métabolisme cérébral suite à un traitement par R-CHOP est peu plausible et n'est étayée par aucune donnée de la littérature. Si une intervention extérieure comme par exemple une stimulation cognitive avait fait augmenter le métabolisme cérébral, nous pouvons supposer que cette augmentation aurait été également constatée avec les SUV moyen et maximum, et dans d'autres régions cérébrales comme le lobe frontal. Ceci n'étant pas le cas, la validité des mesures de SUV doit être mise en question.

La détermination des SUV via le logiciel Scénium® passe par une segmentation automatique via un « atlas » de régions corticales prédéfinies grâce à l'acquisition tridimensionnelle d'un cerveau sain en IRM structurale (T1 haute résolution)^{111 112}. Ce mode de définition rend mal compte des variations inter-anatomiques cérébrales (degré d'atrophie cortico-sous-corticale, taille des ventricules). Si la technique de délimitation des zones d'intérêt implémentée dans le logiciel Scénium® a été validée par des études antérieures¹¹³, elle n'en demeure pas moins sujette à de possibles erreurs de recalage, remettant en cause la validité des comparaisons de SUV de plusieurs examens différents, ou d'un même patient à des temps différents. Malgré notre vérification du bon placement des zones d'intérêt et la modification manuelle de ces zones si besoin, il n'est pas exclu que certaines mesures de SUV minimum soient en réalité le reflet d'une mesure « hors parenchyme », incluant par exemple des structures ventriculaires ou de la voûte crânienne. De plus, les 20 régions d'intérêt prédéfinies dans cette étude (soit 10 régions par hémisphère cérébral), secondairement élargies à 61, étaient larges afin d'englober la quasi-totalité du parenchyme cérébral dans les analyses. Il en résulte un effet de « moyennage » des taux de fixation du radiotracer, conduisant à une perte d'information au sein des différentes régions d'intérêt, et ayant pu masquer une variation significative des valeurs de SUV moyen ou maximal.

Une étude de 1999 par Kähkönen et coll. évaluait les modifications métaboliques plusieurs années après chimiothérapie par Méthotrexate à forte dose pour leucémie aigüe lymphoblastique chez des enfants, grâce à une méthode par régions d'intérêt. Aucune anomalie n'était trouvée à l'étage cortical, alors que des études portant sur la même population à l'échelle du voxel en IRM mettaient en évidence des modifications significatives du volume de la substance grise¹¹⁴. Dans l'étude de Krull et coll. en 2012, des analyses par ROI de TEP cérébrales ne montraient pas de différence franche entre des patients ayant eu une irradiation encéphalique dans l'enfance et des sujets contrôles, alors que des analyses à l'échelle du voxel sous SPM® montraient des hypométabolismes sous-corticaux-frontaux, corrélés à des altérations des performances cognitives¹¹⁵. La discordance dans les résultats obtenus dans ces deux méthodes d'analyse semble ainsi avoir été déjà constatée.

d. Analyse des TEP via SPM

La méthodologie utilisée dans SPM® consiste en des analyses voxel à voxel, permettant de mettre en évidence des variations de faible étendue du métabolisme cérébral. SPM® permet la réalisation d'analyses sans a priori localisateur et permettant de travailler au sein d'un référentiel anatomique unique et validé (le référentiel MNI). Ceci présente l'avantage de fournir la certitude que deux régions cérébrales comparées sont bien localisées de manière identique au plan anatomique.

- **Comparaisons patients-contrôles**

Avant le début de la chimiothérapie, il existe un hypométabolisme focal et très limité du cortex préfrontal (aire 9 de Brodmann), chez les patients en comparaison des contrôles sains. Les études longitudinales portant sur des néoplasies solides ou des hémopathies ont suggéré la présence de troubles neuro-cognitifs chez des patients porteurs de néoplasie, avant le début des traitements anti-cancéreux¹¹⁶. A notre connaissance, aucune étude longitudinale en TEP n'a comparé ses patients à l'état de base vierge de traitement avec des contrôles sains. La possibilité de lésions cérébrales directement induites par les néoplasies a été envisagée par plusieurs auteurs. Le mécanisme physiopathologique suggéré serait une neurotoxicité centrale médiée par des cytokines inflammatoires ayant une action délétère sur les neurones¹¹⁷. De nombreuses études s'accordent à dire que des explorations à l'état de base chez des patients vierges de traitement, sont indispensables pour ne pas sur-estimer les anomalies potentielles visualisées dans le suivi et pour appréhender au mieux l'effet du stress pouvant exister dans les suites rapprochées de l'annonce diagnostique.

A un mois et à un an après la fin de la chimiothérapie, des hypométabolismes sont observés dans plusieurs zones corticales frontales (notamment préfrontales) et de façon plus limitée au niveau du lobe temporal droit et du cervelet. Ces résultats fournissent une vision globale des zones cérébrales « chimiosensibles » à l'échelle du groupe des patients, mais rendent mal

compte de la variabilité inter-individuelle, qui est mieux appréhendée par les analyses longitudinales.

- **Analyses longitudinales appariées**

Des hypométabolismes d'aires corticales frontales (préfrontale orbito-frontale gauche (aire 11) et frontale inférieure gauche (47)) sont mises en évidence au temps T2 en comparaison de T1. Une atteinte des mêmes zones cérébrales est mise en évidence au temps T3 en comparaison du temps T1, avec une atteinte supplémentaire du cortex cingulaire antérieure dorsal (32). Aucune différence significative de métabolisme n'est observée entre T2 et T3.

Nous n'avons pas réalisé d'épreuves neuro-psychologiques ciblant de façon spécifique le cortex préfrontal orbito-frontal, comme par exemple du Test du Pari ou « Gambling Task » proposé par Bechara en 2000 et ciblant les capacités de sujets à faire des choix¹¹⁸. Une atteinte métabolique du cortex préfrontal orbito-frontal a été décrite par Chiaravalloti et coll. début 2015 dans le cadre de lymphomes Hodgkiniens traités par ABVD. Cette atteinte était retrouvée lors de comparaison des patients à deux cycles de traitement avec des sujets contrôles mais également en comparaison des TEP initiales. Cet effet n'était plus retrouvé après 6 cycles de chimiothérapie, suggérant une neurotoxicité centrale transitoire de l'ABVD¹¹⁹. Silverman et coll. avaient mis en évidence en TEP un hypométabolisme du gyrus frontal inférieur chez des patientes ayant été traitées 5 à 10 ans auparavant pour néoplasies mammaires.

Le cortex frontal inférieur, comprenant le cortex orbito-frontal, est impliqué dans différents processus affectifs et motivationnels et possède un rôle de contrôle du système limbique. Il participe ainsi aux capacités d'inhibition, de codage de la valeur motivationnelle d'un stimulus, au contrôle de l'humeur et au comportement social^{120 121}. Plassman et coll. en 2010 ont montré lors d'une étude en IRM fonctionnelle l'implication du cortex orbito-frontal dans la genèse d'un choix, conditionné par différents éléments motivationnels, de nature attractive ou répulsive. Leurs analyses montrent également une activation du cortex préfrontal dorso-latéral concomitante à celle du cortex orbito-frontal, suggérant un lien fonctionnel entre ces deux zones cérébrales¹²². Le rôle du cortex orbito-frontal dans la régulation des émotions et dans la genèse d'un choix dépendant d'émotions a été mis en évidence par les travaux de Bachevalier en 2006 et 2011^{123 124}.

La constatation d'atteintes persistantes à un an de la fin des traitements est en accord avec les données de certaines études cliniques antérieures, qui observent des dysfonctions cognitives dans les mois suivant la fin des traitements, et jusqu'à plusieurs années plus tard^{125 126 127}, en particulier lorsque des auto-questionnaires sont employés pour évaluer les troubles. Cette évolution temporelle est également en accord avec des études en IRM, montrant une diminution significative de la densité de matière grise cérébrale dans les mois suivant la fin de la chimiothérapie, avec un retour à la normale plusieurs années plus tard^{128 129}. En TEP, peu

d'études longitudinales disposent d'une acquisition tardive à 12 mois comme la nôtre. Seul Baudino en 2012 montrait une diminution significative du métabolisme de plusieurs régions cérébrales, plusieurs mois après une chimiothérapie par R-CHOP ou R-Bendamustine (B-R) dans un groupe de patients hétérogène en termes de type histologique, de stade pronostic et de traitement¹³⁰. La tendance globale des études longitudinales publiées est celle d'une réversibilité des lésions cliniques¹³¹ et de neuro-imagerie¹³² entre 1 et 3 ans après la fin des traitements, alors que des études transversales faisaient état de dysfonctions cognitives jusqu'à 10 ans après la fin de la chimiothérapie.

e. Corrélations entre TEP et TNP

- **Test du Code**

Il existe une corrélation entre le métabolisme cingulaire antérieur ventral gauche (Brodmann 24), cingulaire antérieur dorsal droit (Brodmann 32), frontal gauche (notamment prémoteur associatif (Brodmann 8), préfrontal dorso-latéral (Brodmann 9), préfrontal antérieur (Brodmann 10)), temporo-pariétal et lenticulaire gauches et les scores obtenus au test du Code.

Le cortex préfrontal, situé en avant des régions prémotrices, est la région cérébrale qui entretient le plus de liens réciproques avec la plupart des autres structures¹³³, notamment au travers des circuits fronto-sous-corticaux présentés en figure 27. Ces circuits reçoivent des afférences et projettent des efférences corticales, notamment avec les régions pariétales.

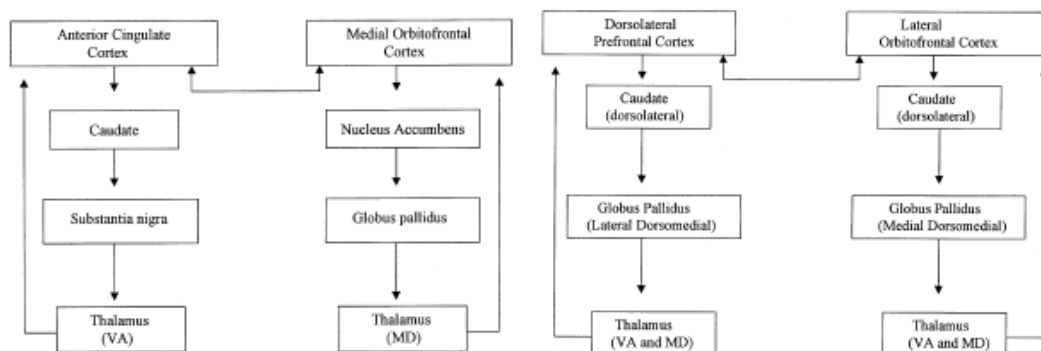


Figure 27 : Anatomie des réseaux sous-cortico-frontaux au départ du cortex cingulaire antérieur, orbito-frontal médial et latéral et préfrontal dorsolatéral, issu de Tekin et coll. Journal of Psychosomatic research 2002¹³⁴

Plusieurs modèles expliquant le rôle du cortex préfrontal existent actuellement. Le concept de « contrôle cognitif » a été avancé par plusieurs équipes au cours de la dernière décade¹³⁵. Le cortex préfrontal participerait à la régulation de l'attention. Lors de l'attention « vigilante » ou mode « bottom-up », au cours duquel la sensibilité aux stimuli extérieurs est élevée, la

boucle thalamo-pariéto-frontale permettrait d'informer le cortex préfrontal des multiples informations issues de l'environnement. Lors de l'état d'attention « orientée » ou mode « top-down », le cortex préfrontal serait en connexion avec la jonction temporo-pariétale, le cortex pariétal et les champs occulo-moteurs frontaux, afin d'exercer un contrôle descendant sur l'ensemble des régions cérébrales associatives. Lors de l'attention exécutive ou décisionnelle, permettant en particulier la résolution de conflits, l'activation du cortex préfrontal est fortement liée à celle du gyrus cingulaire antérieur^{136 137}.

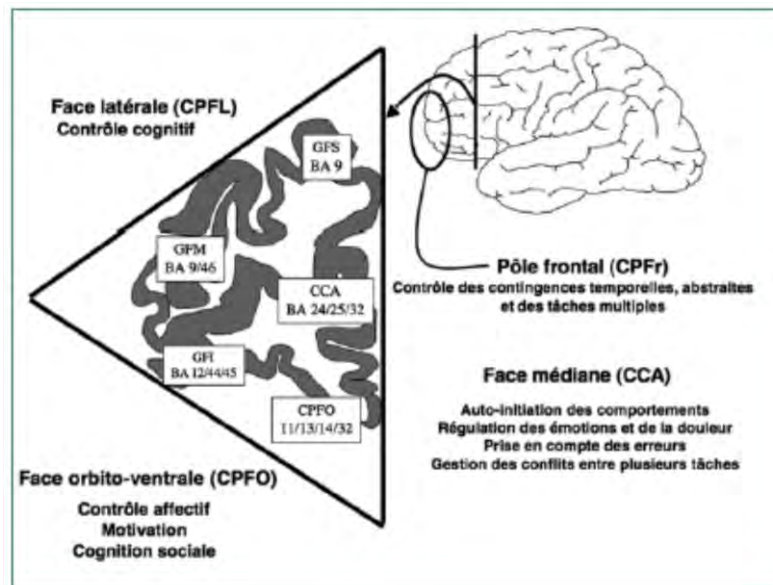


Figure 28: Organisation anatomo-fonctionnelle schématique du cortex préfrontal en quatre sous-régions (BA : aire de Brodmann, CPFL : cortex préfrontal latéral, CPFO : cortex préfrontal orbite-frontal, CCA : cortex cingulaire antérieur, GFI : gyrus frontal inférieur, GFM : gyrus frontal médian, GFS : gyrus frontal supérieur) (issu de Levy-volle, 2009)

Le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL), en particulier les aires 9 et 10 de Brodman, permet l'élaboration de processus cognitifs complexes tels que la planification, le raisonnement déductif, la conceptualisation¹³⁸. L'implication du CPFDL a été rapportée dans la consolidation d'informations nécessaires à la mémoire de travail¹³⁹, dans la manipulation de ces informations¹⁴⁰ ainsi que dans la modulation de fonctions des régions postérieures du cerveau¹⁴¹. Cette aire participe ainsi aux processus attentionnels et à la mémoire de travail au sein de réseaux sous-cortico-frontaux et pariéto-frontaux. Le « réseau exécutif central » (ou « central executive network »), principalement activé dans les processus attentionnels, exécutifs, la mémoire de travail et la planification de l'action, relie le CPFDL, les lobules pariétaux supérieur et inférieur, le gyrus angulaire et le cervelet.

L'atteinte du cortex préfrontal dans les suites de chimiothérapie a été rapportée par plusieurs équipes, notamment lors d'analyses de densité et volume des structures cérébrales en IRM, montrant des réductions volumiques significatives de la substance grise du CPFDL dans les mois ou années suivant le traitement^{142 143} ; ces données topographiques sont en adéquation avec nos résultats. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que ces dysfonctions préfrontales pourraient être liées à un état dépressif et de stress post-traumatique chez ces patients, se

normalisant ultérieurement¹⁴⁴. Toutefois nos patients ne présentaient pas de scores d'anxiété ou de dépression pathologiques aux temps 2 et 3. Les scores HAD les plus élevés étaient au contraire observés au temps 1, vierge de chimiothérapie.

Le cortex préfrontal mésial comprenant le cingulum antérieur (ventral, aire 24 de Brodmann et dorsal, aire 32 de Brodmann) est une région limbique impliquée dans l'autogénération des comportements, l'attention, l'initiation de la récompense, les émotions, l'intention et l'inhibition. Son rôle apparaît majeur dans la détermination de la pensée. L'étude de Chiaravalloti chez des sujets en cours de traitement par ABVD pour Maladie de Hodgkin faisait état d'une atteinte métabolique cingulaire antérieure gauche à 2 cycles de chimiothérapie, complètement régressive à 6 cycles. Nous mettons également en évidence un hypométabolisme cingulaire antérieur, corrélé aux résultats des TNP, au premier mois de la fin de chimiothérapie par R-CHOP, mais d'évolution temporelle différente par rapport à l'étude de Chiaravalloti car persistant 1 an après la fin des traitements. Les cortex cingulaires antérieur ventral (24) et dorsal (32) possèdent des connections avec le cortex préfrontal antérieur (aires 10, 11), le CPFDL, l'insula, le thalamus et le cervelet au sein d'un réseau appelé « Salience Network », intervenant dans les processus attentionnels et afin de prioriser le traitement des stimuli.

D'Agata et coll. en 2013 ont mis en évidence un hypométabolisme d'un réseau « préfrontal-cérébelleux » regroupant le réseau exécutif central et le « Salience Network », dans les suites de chimiothérapies pour lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens¹⁴⁵. Les principales régions cérébrales identifiées dans ces réseaux présentent également un hypométabolisme chez nos patients. L'atteinte de ces réseaux pourrait expliquer les dysfonctions neurocognitives, comportementales et les troubles de l'humeur observés au cours du chemobrain.

L'effet de la fatigue est à prendre en compte, notamment en ce qui concerne les évaluations réalisées précocement après la fin de la chimiothérapie. Des modifications de la connectivité cérébrale au cours d'états de fatigue ont été mises en évidence en IRM fonctionnelle par plusieurs auteurs¹⁴⁶. L'effet est net concernant les capacités attentionnelles, dans la mesure où il existe des modifications importantes dans les patterns classiquement activés au cours de tâches nécessitant une attention soutenue, avec moins d'activation pariétale et moins de déactivation insulaires et cingulaires chez les sujets fatigués¹⁴⁷. L'intégration d'un questionnaire évaluant le degré de fatigue de nos patients aurait pu permettre de prendre en compte cet effet. Nous notons toutefois que les atteintes métaboliques observées ici sont globalement stables entre les évaluations à 1 mois et à 1 an, alors que le degré de fatigue des patients est probablement maximal dans les suites proches de la chimiothérapie.

- **Test d'apprentissage fonctionnel**

Il existe une corrélation entre le métabolisme cingulaire antérieur dorsal droit (Brodmann 32), frontal inférieur droit (Brodmann 9), précentral gauche (Brodmann 6), thalamique droit et les scores obtenus aux épreuves d'apprentissage fonctionnel.

Les études précédentes n'ont jamais évalué les capacités d'apprentissage fonctionnel après exposition à une chimiothérapie. La topographie des zones cérébrales corrélées aux résultats de l'épreuve d'apprentissage fonctionnel correspond aux aires cérébrales composant le « Salience Network ». L'activation de ce réseau est rapportée dans les situations où un changement de comportement ou un apprentissage de nos erreurs est nécessaire, ce qui correspond aux conditions de réalisation des épreuves d'apprentissage.

Le cortex précentral (gyrus moyen du lobe préfrontal, Brodmann 6) est impliqué au sein des boucles attentionnelles pariéto-frontales. L'aire 6 se compose de deux aires fonctionnelles que sont le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire, possédant un rôle de planification des tâches complexes et des mouvements coordonnés, mais également de soutien de l'attention spatiale, impliquée dans nos TNP¹⁴⁸.

L'effet de la fatigue est également à prendre en compte. Tomasi et coll. en 2009 ont montré une hyperactivation thalamique inversement corrélée à une hypoactivation pariétale et préfrontale chez des sujets fatigués ayant à réaliser une tâche coûteuse sur le plan attentionnel, suggérant le rôle de « ressource » des thalami lors d'états de fatigue.

- **Test de Rappel de Chiffres**

Il existe une corrélation entre le métabolisme de certaines aires fronto-temporales (Brodmann 6, 9, 10, 39), pariéto-occipitales (Brodmann 7, 18, 19) et les scores obtenus au test de rappel de Chiffres.

Les réseaux pariéto-frontaux sont impliqués dans les processus de mémoire de travail évalués par le test de Rappel de Chiffres. L'aire 18, cortex visuel secondaire occipital, et l'aire 19, cortex visuel associatif, sont sensibles à la régulation exercée par l'attention sur la perception visuelle ; cette dernière caractéristique pourrait expliquer la corrélation observée entre le métabolisme de cette aire et les résultats obtenus aux épreuves de mémoire de travail nécessitant une attention soutenue.

f. Structures cérébrales atteintes sans corrélation aux TNP

Des hypométabolismes cérébelleux, localisés au niveau des culmens et des tonsilles cérébelleuses, sont mis en évidence chez nos patients traités par R-CHOP en comparaison des témoins. Baudino et coll. ont également observé des hypométabolismes cérébelleux chez des sujets à 18 et 32 mois après chimiothérapie par R-CHOP ou Bendamustine-Rituximab pour

lymphome. Plusieurs études ont fait état d'un lien entre des lésions cérébelleuses et la survenue de troubles cognitifs mineurs et de changements des affects¹⁴⁹¹⁵⁰.

Le cervelet est connecté avec d'autres régions cérébrales au sein de plusieurs circuits. La boucle « cérébello-thalamo-corticale » est impliquée dans les fonctions motrices¹⁵¹ ¹⁵² mais également dans divers processus cognitifs et affectifs. Il semblerait exister des « partenaires » cérébelleux pour chaque région du néocortex. Le cervelet pourrait également jouer un rôle important dans les processus d'apprentissage, en améliorant l'exactitude d'opérations mentales. Du fait des architectures différentes des structures impliquées dans les processus d'apprentissage à l'étage néocortical ou cérébelleux, il a été suggéré que ces deux régions utilisaient des algorithmes d'apprentissage différents. La boucle cérébello-thalamo-corticale pourrait ainsi être le substrat de tâches cognitives différentes réalisées par différentes structures travaillant conjointement.

g. Impact différentiel des chimiothérapies du protocole R-CHOP

Il était capital dans notre étude de disposer d'un groupe de patients homogène en terme de pathologie (histologie, stade, score IPI) et de protocole chimiothérapique (ici 6 à 8 cures de R-CHOP avec 4 injections intra-thécales de méthotrexate). De nombreuses études préalables ont souffert d'un manque d'homogénéité dans les chimiothérapies utilisées. L'étude de Lepage et coll. en 2014 mettait notamment en évidence des réductions du volume de matière grise multifocales, dans un groupe de patiente inhomogène en termes de chimiothérapie employée, rendant impossible l'attribution des effets à l'une ou l'autre des drogues administrées¹⁵³. Les études incluant des patients avec un stade initial hétérogène, s'exposent au risque de mettre en évidence de plus importantes altérations cognitives chez les sujets de plus mauvais pronostic, du fait de caractéristiques liées au cancer et non à son traitement.

Il est aujourd'hui bien connu et prouvé *in vivo* et *in-vitro*, que la neurotoxicité centrale des chimiothérapies varie en termes de mode d'action (direct ou indirect), de gravité et de cible intra-cérébrale. Les chimiothérapies ayant une toxicité centrale directe sont celles qui pénètrent aisément la barrière hémato-encéphalique (Méthotrexate, 5-Fluoro-uracile, Cyclophosphamide)¹⁵⁴. Les chimiothérapies à toxicité indirecte auraient quant à elles des effets délétères par le biais de médiateurs de la neuro-inflammation comme les cytokines, ce serait notamment le cas de la Doxorubicine¹⁵⁵.

Il est toutefois difficile de connaître l'impact différentiel sur l'homme de chaque type de chimiothérapie employée, du fait de l'utilisation très largement majoritaire de protocoles polychimiothérapiques. Plusieurs études sur l'animal ont tenté de répondre à ces questions. Des dysfonctions cognitives chez la souris ont ainsi été décrites par de nombreux auteurs après exposition au méthotrexate¹⁵⁶ ¹⁵⁷ ¹⁵⁸ ou au 5-FU¹⁵⁹. Une étude récente de Seigers et coll. sur modèle animal tentait de répondre à cette question en évaluant plusieurs fonctions cognitives chez des souris ayant été exposées à une monochimiothérapie¹⁶⁰. Il ressortait de cette étude une altération des tests de mémoire quelle que soit la chimiothérapie testée

(doxorubicine, cyclophosphamide, 5-FU, topotecan), avec une atteinte plus marquée de la mémoire spatiale après emploi de doxorubicine ou de 5FU. L'« activité spontanée » des souris était diminuée après emploi de cyclophosphamide et doxorubicine.

La neurotoxicité du méthotrexate administré par voie intra-thécale est une problématique importante, en particulier lorsqu'il est utilisé à forte dose chez les enfants traités pour leucémie aigüe lymphoblastique (3-8 g/m²). Cette neurotoxicité se manifeste principalement au travers de leucoencéphalopathies aigües ou chroniques. Des séquelles neuro-psychologiques au long terme ont fait l'objet de multiples publications dans cette population pédiatrique. Les doses de méthotrexate utilisées à visée prophylactique dans le traitement des LBDGC sont faibles (4 injections intra-thécales de 15 mg). L'impact cognitif du méthotrexate intrathécal à faible dose, indépendamment des chimiothérapies intra-veineuses utilisées de façon concomittante, n'a jamais été étudiée.

La vincristine est connue pour entraîner des neuropathies périphériques sévères, mais pas pour ses effets neurotoxiques centraux. Afin d'évaluer le passage de la barrière hémato-encéphalique par la vincristine, Kellie et coll. ont réalisé des dosages de vincristine dans le LCR à différents intervalles temporels, suite à l'administration intra-veineuse de cette drogue chez des enfants traités pour leucémie aigüe lymphoblastique ou lymphome¹⁶¹. Aucun des dosages ne trouvait de concentration de vincristine mesurable dans le LCR, témoignant d'une absence totale ou quasi-totale de franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Les implications de ces travaux étaient doubles : d'une part l'effet thérapeutique de la vincristine intra-veineuse semblait nul dans les néoplasies du système nerveux central et d'autre part cette drogue ne pouvait pas être incriminée dans les complications cognitives chez les patients exposés à une polychimiothérapie en contenant, comme cela est le cas pour les LBDGC. Toutefois, si l'hypothèse d'une neurotoxicité centrale directe de cette drogue semble pouvoir être rejetée, nous ne pouvons éliminer d'une part une fragilité particulière de la BHE en conditions pathologiques, majorant sa perméabilité, et d'autre part une neurotoxicité indirecte de la Vincristine, médiée par des cytokines pro-inflammatoires, comme cela a été suggéré pour la Doxorubicine.

Concernant la topographie des atteintes décrites plus haut, il peut sembler surprenant que la chimiothérapie, pour laquelle nous pouvons imaginer une biodistribution homogène au sein du parenchyme cérébral, conduise à des lésions cérébrales assez focales. Ceci peut être en lien avec le seuil de significativité statistique employé (un seuil moins strict aurait peut être mis en évidence des lésions plus diffuses). L'autre hypothèse pourrait être celle d'une sensibilité particulière de certaines régions cérébrales aux effets néfastes de la chimiothérapie, notamment pour le lobe frontal. Les lobes frontaux et temporaux sont décrits plus précocément modifiés avec l'âge que les régions cérébrales postérieures^{162 163}, renforçant la proximité décrite entre le modèle du vieillissement cérébral et les atteintes cognitives liées aux chimiothérapies. Cet effet ne peut pas être imputé à l'âge de nos patients (population jeune de 63 ans en moyenne).

h. Limites de l'étude

Nous disposons d'un effectif limité: 17 patients ont été inclus, dont 13 ont eu 2 TEP et 11 ont eu 3 TEP. Malgré ces sorties d'études, les profils métaboliques restaient quasi-identiques entre les TEP 2 (à 1 mois de la fin du traitement) et 3 (à 12 mois de la fin du traitement) sur un effectif passant de 13 à 11 patients. Il est vraisemblable que les sujets n'ayant pas eu de TEP au temps 3 n'ont entraîné qu'une faible perte d'informations. Le nombre minimal de 15 patients a été défini a priori dans le cadre de cette étude pilote. Aucune étude préalable n'ayant été menée en TEP cérébrale pour bilan de « chemobrain » dans ce type de population, nous ne pouvions avec certitude estimer l'effectif nous permettant de mettre en évidence une différence significative. Toutefois, la TEP est connue pour être une technique de haute sensibilité et de bonne reproductibilité, permettant de mettre en évidence des modifications mêmes minimales du métabolisme glucosé cérébral, justifiant la validité de réalisation de cette étude avec un effectif faible.

D'autre part, les examens TEP du groupe contrôle recruté étaient réalisés sur une autre caméra que celle des patients, ce qui théoriquement est susceptible de fournir des images hétérogènes avec des difficultés de normalisation et de recalage. Nous disposions d'autres groupes contrôles acquis dans notre centre dans le cadre de précédentes études, mais ces contrôles étaient significativement plus âgés que nos patients, et cela aurait pu constituer un biais de confusion majeur. En effet, une modification de la répartition corticale du FDG est observable dans le vieillissement, corrélée au degré d'atrophie cortico-sous-corticale également observé avec l'âge. Notre choix s'est donc porté sur un groupe contrôle apparié en sexe et âge, issu de la base ADNI, qui fournit des caractéristiques détaillées sur les sujets contrôles (âge, sexe, performances au Mini Mental State).

Par ailleurs, il n'y a peut-être pas eu de prise en compte de l'ensemble des facteurs confondants potentiels, malgré une volonté de recueil des traitements concomitants. Par exemple, le traitement hormonal substitutif de la ménopause est connu pour entraîner des perturbations neuro-cognitives. Aucune patiente incluse dans l'étude n'en a bénéficié à notre connaissance, mais d'autres thérapies dont le rôle sur la cognition n'est pas encore connu pourraient avoir été négligées. Nos patients ont bénéficié des traitements adjuvants suivants dans les suites des traitements chimiothérapeutiques : Neulasta, Bactrim, Zelitrex, Cortancyl, Anti-émétiques, Neorecormon en cas de taux d'Hémoglobine < 10 g/L. Des dysfonctions cognitives ont été suggérées suite à l'utilisation de certains traitements non-chimiothérapeutiques, sans actuellement disposer de preuve scientifique du lien entre la prise médicamenteuse et les troubles cognitifs (souvent rapportés dans des cas cliniques isolés). Ces constatations ont en particulier été faites suite à l'emploi de corticoïdes, d'anti-émétiques ou encore suite à une ou plusieurs anesthésies.

3 patients sur les 14 ayant eu une chimiothérapie par R-CHOP ont bénéficié de 6 cycles de traitement, du fait d'un score IPI de très bon pronostic (0), contre 8 cycles réalisés chez les 11 autres patients ayant un score IPI 1 ou 2. Une analyse de sous-groupe aurait pu être envisagée pour rechercher une relation « dose-effet », mais les très faibles effectifs dont nous disposions n'auraient pas permis de conclure avec une puissance statistique suffisante. Une étude d'Ahles en 2002 portant sur des néoplasies mammaires et des lymphomes suggérait une association positive entre le nombre de cycles de chimiothérapie et la sévérité des troubles cognitifs. D'autres études ont rapporté une relation dose-effet avec des dysfonctions cognitives plus sévères chez les sujets ayant eu une exposition à une chimiothérapie à forte dose en comparaison de doses standard pour néoplasies mammaires^{164 165}, alors qu'une étude plus récente ne retrouvait pas cet effet-dose¹⁶⁶.

Certaines caractéristiques de la population n'étaient pas disponibles, comme par exemple la latéralisation droite/gauche. La latéralisation des patients peut avoir une influence sur les patterns métaboliques observés pour certaines régions cérébrales ayant une forte latéralisation. Le niveau socio-éducatif ne faisait pas partie des paramètres étudiés dans notre population, mais pourrait correspondre à un facteur de confusion du fait de son implication dans les performances aux TNP. Nos analyses appariées prenant le patient comme son propre témoin permettent néanmoins de limiter l'impact de ce facteur confondant.

V) CONCLUSION

Les altérations fonctionnelles cérébrales post-chimiothérapie représentent actuellement un enjeu majeur dans le suivi des patients « survivants » dans les années suivant la fin de leur traitement.

Nos résultats diffèrent en fonction de la méthode d'analyse du métabolisme employée, dans la mesure où l'analyse sous SPM montre la présence d'hypométabolismes cérébraux post-chimiothérapie, alors que les SUV mesurés dans des régions d'intérêt cérébrales ne sont pas significativement modifiés au cours du temps, si ce n'est le SUV minimum dont l'augmentation observée n'est sous-tendue par aucune constatation clinique et aucune donnée de la littérature. Ces données mettent en question la validité de la définition et du recalage des régions d'intérêt cérébrales réalisées.

Les scores des tests psychologiques ne varient pas de façon significative dans notre groupe de patients, ce qui pourrait être en lien avec le faible effectif, mais également avec des capacités insuffisantes des TNP à évaluer ces dysfonctions cognitives, souvent modérées et variables dans le temps. Une confrontation à des auto-questionnaires aurait pu permettre de rechercher des dysfonctions cognitives subjectives, plus fréquentes selon les données de la littérature.

Les hypométabolismes observés dans les suites des chimiothérapies sont principalement frontaux et limbiques (notamment préfrontal orbito-frontal (11), préfrontal ventro-latéral (47), cingulaire antérieur (32)), temporo-pariétaux et cérébelleux. Leur topographie pourrait suggérer une atteinte de réseaux fronto-pariétaux-cérébelleux et sous-corticaux-frontaux.

L'examen cérébral TEP-TDM au ^{18}F -FDG pourrait constituer une aide à la réalisation d'un diagnostic précoce et fiable chez des patients ayant des plaintes cognitives sans substrat neuro-psychologique franc aux tests habituels ou lorsque la bonne réalisation de ceux-ci n'est pas possible (par exemple du fait de conditions pathologiques intercurrentes, d'un haut degré d'anxiété ou d'un manque de motivation à la réalisation de ces tests). La TEP paraît ainsi résolument complémentaire des épreuves neuro-psychologiques pour aider au diagnostic de ces troubles. Le caractère reproductible des examens TEP le rend efficient dans le suivi évolutif. Les patients atteints de LBDGC sont amenés à réaliser de façon régulière des examens TEP corps entier au cours de leur prise en charge (en pré-thérapeutique dans le cadre du bilan d'extension, à 4 cycles de chimiothérapie pour évaluer l'efficacité thérapeutique précoce, à 8 cycles pour le bilan de fin de traitement et de façon optionnelle dans la surveillance post-thérapeutique plus tardive). Ainsi, l'ajout d'une acquisition centrée sur la région encéphalique à l'examen corps entier habituel, pourrait permettre de bénéficier d'un bilan métabolique cérébral de façon concomitante au bilan oncologique, avec une sur-irradiation liée au TDM de l'ordre de 2 mSv, et une durée d'examen allongée de 10 min.

La modalité TEP pourrait s'avérer utile dans des études d'évaluation de traitements neuroprotecteurs ou de programmes de « réhabilitation » cognitive. Si plusieurs molécules ou stratégies ont suscité un intérêt en prévention ou en thérapie, aucune n'est actuellement validée dans cette indication. D'autre part, la réalisation d'examens TEP pourrait permettre l'identification de patients à risque cognitif particulier car cumulant des facteurs de vulnérabilité, nécessitant un suivi neurologique au long cours.

ANNEXES

Annexe 1 : Revue de la bibliographie portant sur les dysfonctions cognitives évaluées par tests neuro-psychologiques dans le cadre des néoplasies solides et des hémopathies.

| Auteur | Type d'étude | Type de cancer | Nombre de patients | Délai post-chimiothérapie | Type de chimiothérapie | Type d'atteinte et sévérité | Type de TNP | Prévalence dans le groupe |
|-------------------------------------|---|----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|--|---|--|
| NEOPLASIES SOLIDES | | | | | | | | |
| Cruzado, 2014 ¹⁶⁷ | Longitudinale | Colon | 73 | En fin de chimiothérapie et à 6 mois | FOLFOX4 | Mémoire verbale | Trail-making test A et B | 56% en fin de traitement, 18% d'aggravation à 6 mois |
| Hermelink 2010 ¹⁶⁸ | Transversale | Sein | 101 | 63 mois | 43 patients à dose standard 53 à haute dose | Attention et cognition de façon globale | EORTC, déficits attentionnels auto-perçus | 31% |
| Debess 2010 ¹⁶⁹ | Longitudinal | Sein | 33 | 6 et 12 mois | FEC dose standard | Mémoire, Concentration, attention | Issus de l'étude ISPOCD* | 41% |
| Vardy 2008 ¹⁷⁰ | Longitudinal | Sein, colon | 29 | > 2 ans | FEC 5- FU | | Auto-questionnaire FACT-cog et autres | 39% (objectif + subjectif) |
| Schagen 2008 ¹⁷¹ | | Testicule | 70 | > 1 an | | Cognition globale, attention, auto-perception des troubles | EORTC | 32% |
| Falletti et al, 2005 ¹⁷² | Méta-analyse (5 transversales et 1 prospective) | Sein | 208 (122 contrôles, 122 patients) | 3 semaines et 1 an | FEC (5-FU, Epirubicine, Cyclophosphamide) | Repérage spatial, Langage | 55 TNP indépendants | 15-30% à 1 an |
| Meyers 2005 ¹⁷³ | Revue de la littérature | | | Tardif | | Mémoire | | Non précisé |
| Wefel 2004 ¹⁷⁴ | Longitudinal prospectif | Sein | 84 | > 1 an | anthracyclines | Mémoire verbale sémantique | | 21% |

| Auteur | Type d'étude | Type de cancer | Nombre de patients | Délai post-chimiothérapie | Type de chimiothérapie | Type d'atteinte et sévérité | Type de TNP | Prévalence dans le groupe |
|-----------------------|--------------|-------------------------------|--|---------------------------|----------------------------|--|-------------|---------------------------|
| HEMOPATHIES | | | | | | | | |
| Jankovic, 1994 | Transversal | Leucémie aigüe dans l'enfance | 129 patients, 74 contrôles | > 5 ans | MTX intrathécal forte dose | Attention, concentration, mémoire | WISC | Non précisé |
| Baudino, 2012 | Longitudinal | LMNH | 50 (18 avant et 32 après chimiothérapie) | 6 mois | R-CHOP, R-Bendamustine | Attention, mémoire verbale, fluence verbale, dépression, anxiété | | Non précisé |

Annexe 2: Résultats de l'épreuve d'Apprentissage Fonctionnel

L'apprentissage fonctionnel réside en la création de relations linéaires continues entre des événements, permettant l'établissement de règles de jugement utiles dans la vie quotidienne. Des jugements sont émis à partir d'indices issus d'évènements de la vie quotidienne et cette capacité participe à l'adaptativité de l'homme. Plusieurs études ont montré une diminution de la flexibilité des apprentissages chez les sujets âgés, notamment concernant les stratégies de jugement, avec une orientation préférentielle vers les stratégies cognitivement les moins coûteuses¹⁷⁵.

L'équipe du Pr Mullet (Neuropsychologie Toulouse, Université du Mirail) a publié de nombreux travaux sur l'évolution des capacités d'apprentissage fonctionnel avec l'âge. Il ressort de ces travaux que (extrait de la thèse de Doctorat de Psychologie Cognitive de Céline Musielak, 2005) : « lors d'une tâche d'apprentissage fonctionnel (probabiliste), lorsqu'il s'agit de rejeter l'hypothèse de relation linéaire-positif « par défaut » et de sélectionner l'hypothèse de relation linéaire-négative lorsque la rétroaction vient contredire l'hypothèse par défaut :

- les personnes âgées réussissent au même titre que les jeunes si la situation d'apprentissage est très simple,
- certaines personnes âgées réussissent au même niveau que les plus jeunes même si la tâche est complexe, comportant trois indices, à condition qu'une information sur la structure de la tâche leur soit fournie avant d'effectuer le jugement
- très peu de personnes âgées réussissent dans une situation complexe, impliquant deux ou trois indices, certains étant en relation linéaire-positif et d'autres en relation linéaire-négative avec le critère ou impliquant une règle de combinaison multiplicative. »

Plusieurs études antérieures ont montré des analogies entre les altérations cognitives chimio-induites et le modèle du vieillissement cognitif, notamment en ce qui concerne la vitesse de traitement de l'information et les capacités d'apprentissage fonctionnel (Salthouse). Il paraissait important dans d'intégrer des épreuves relatives à l'apprentissage fonctionnel dans notre batterie de tests neuropsychologiques.

Nous proposons ci-dessous une interprétation des résultats obtenus à l'épreuve d'apprentissage, concernant les 11 patients ayant participé aux trois épreuves. Pour rappel, rA correspond au score d'utilisation de l'indice positif A, rB au score d'utilisation de l'indice négatif B, rC au score global intégrant l'utilisation des 2 indices A et B.

Au Temps T1: Au départ le score est nul (r voisin de zéro), ce qui est normal puisqu'aucun apprentissage n'a encore eu lieu ; les patients utilisent les deux indices A et B plus ou moins de la même manière (rA=.23 et rB= .25). Après une session, un certain niveau d'apprentissage apparaît (rC=.14) dû au fait que l'indice B commence à ne plus être utilisé (rB chute à .07) car les patients comprennent qu'il n'est pas lié positivement au critère à déterminer, sans toutefois clairement comprendre dans l'ensemble du groupe qu'il s'agit là d'un indice négatif. Après deux sessions, l'apprentissage se confirme (rC=.32). L'indice A est mieux employé (rA=.47). Après trois sessions, le score est moins bon (r=.16) : il y a probablement fatigue.

Au Temps T2 : Au départ le score est faible (rC=.08), ce qui est toujours normal. Après une session, un certain niveau d'apprentissage apparaît (rC=.20) dû au fait que l'indice B commence à ne plus être utilisé (rB chute à .04). Après deux sessions, l'apprentissage se confirme (rC=.39). L'indice A est employé au mieux (rA=.45) et l'indice B commence à être utilisé correctement (rB=-.14). Après trois sessions, le score est un peu moins bon (rC=.30) du fait que l'indice B cesse d'être utilisé. Il y a

probablement également fatigüe. On ne peut pas dire que l'apprentissage ait été plus mauvais au temps 2 ($rC=.39$ au mieux) qu'au Temps 1 ($rC=.32$ au mieux).

Au Temps T3 : Au départ le score est faible ($rC=.10$), ce qui est normal. Après une session, un certain niveau d'apprentissage apparaît ($rC=.20$) dû au fait que l'indice B commence à ne plus être utilisé (rB chute à $.07$). Après deux sessions, l'apprentissage se confirme ($rC=.28$). L'indice A est employé au mieux ($rA=.44$). Après trois sessions, le score se maintient ($rC=.30$) du fait de l'utilisation correcte de l'indice A. On ne peut pas non plus dire que l'apprentissage ait été beaucoup plus mauvais au temps 3 ($rC=.30$ au mieux) qu'au Temps 1 ($rC=.32$ au mieux).

Ainsi, si nous regardons les résultats de ces analyses à l'échelle du groupe de 11 patients, il existe une altération mineure des capacités d'apprentissage fonctionnel concernant le score global rC entre les temps d'évaluation 1 et 3 (perte de -0.02 points). Si l'on regarde uniquement les valeurs relatives à l'indice B, dont l'utilisation correcte est plus difficile car il s'agit d'un indice négatif, on observe une stabilité aux temps T2 et T3. Ce résultat va à l'encontre de ceux publiés dans le domaine du vieillissement cérébral, où il était observé une altération du score lié à l'utilisation de l'indice B (indice négatif nécessitant une plus grande flexibilité mentale) chez des sujets âgés en comparaison d'une population jeune.

1) Anxiété

Je me sens tendu ou énervé.

- 0 Jamais.
- 1 De temps en temps.
- 2 Souvent.
- 3 La plupart du temps.

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

- 0 Pas du tout.
- 1 Un peu mais cela ne m'inquiète pas.
- 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave.
- 3 Oui, très nettement.

Je me fais du souci.

- 0 Très occasionnellement.
- 1 Occasionnellement.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

- 0 Oui, quoi qu'il arrive.
- 1 Oui, en général.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

- 0 Pas du tout.
- 1 Pas tellement.
- 2 Un peu.
- 3 Oui, c'est tout à fait le cas.

J'éprouve des sensations soudaines de panique.

- 0 Jamais.
- 1 Pas très souvent.
- 2 Assez souvent.
- 3 Vraiment très souvent.

2) Dépression

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- 0 Oui, tout autant.
- 1 Pas autant.
- 2 Un peu seulement.
- 3 Presque plus.

Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

- 0 Autant que par le passé.
- 1 Plus autant qu'avant.
- 2 Vraiment moins qu'avant.
- 3 Plus du tout.

Je suis de bonne humeur.

- 0 La plupart du temps.
- 1 Assez souvent.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Très souvent.
- 3 Presque toujours.

Je me m'intéresse plus à mon apparence.

- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé.
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention.
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais.
- 3 Plus du tout.

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

- 0 Autant qu'avant.
- 1 Un peu moins qu'avant.
- 2 Bien moins qu'avant.
- 3 Presque jamais.

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

- 0 Souvent.
- 1 Parfois.
- 2 Rarement.
- 3 Très rarement.

Résultats :

Cette échelle explore les symptômes anxieux et dépressifs. Faire le total du versant anxiété et dépression : 21 points maximum pour chacun.

Entre 8 et 10 : état anxieux ou dépressif douteux.

Au-delà de 10 : état anxieux ou dépressif certain.

Annexe 4 : Exemple de Test du Code (extrait du test de WAIS-IV pour adultes).

Il s'agit ici d'associer le plus rapidement possible le symbole adéquat au chiffre visualisé. Ce test évalue la vitesse de traitement de l'information, les capacités attentionnelles, la mémoire de travail.

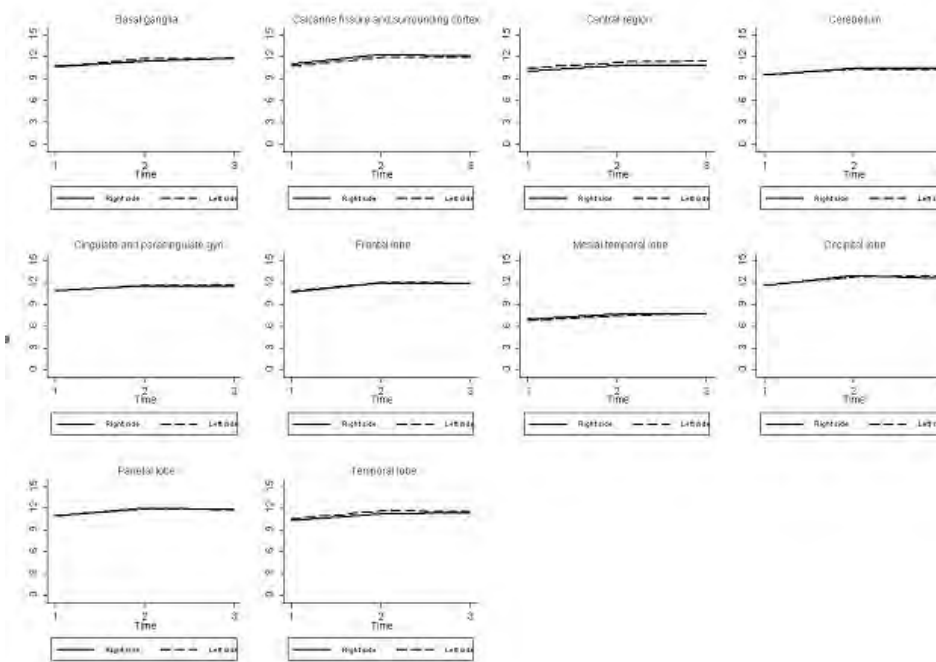
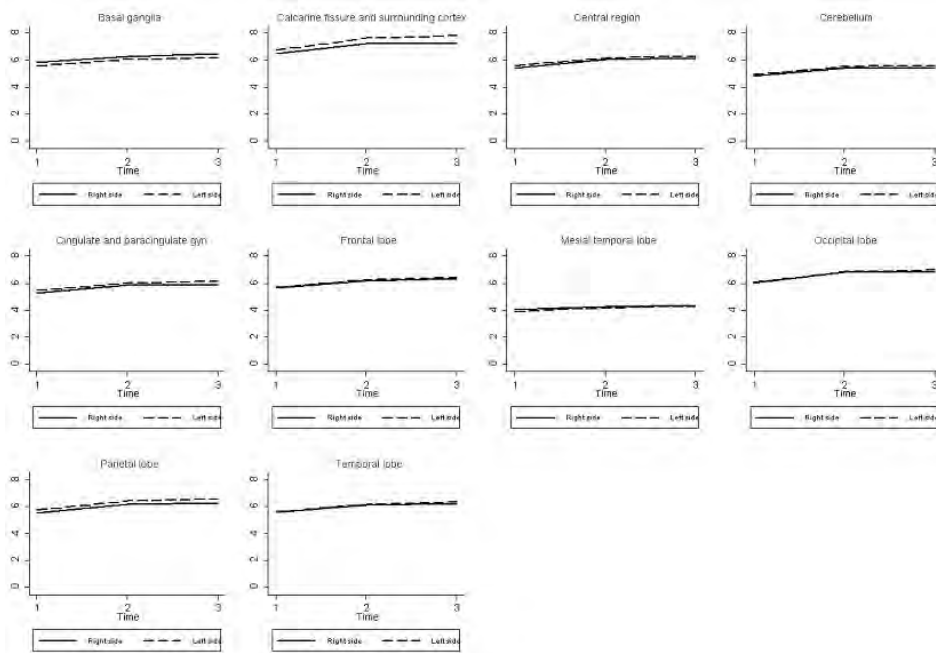
| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 0 |
| 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 0 | 1 |
| 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 0 | 1 | 2 |
| 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 0 | 1 | 2 | 3 |

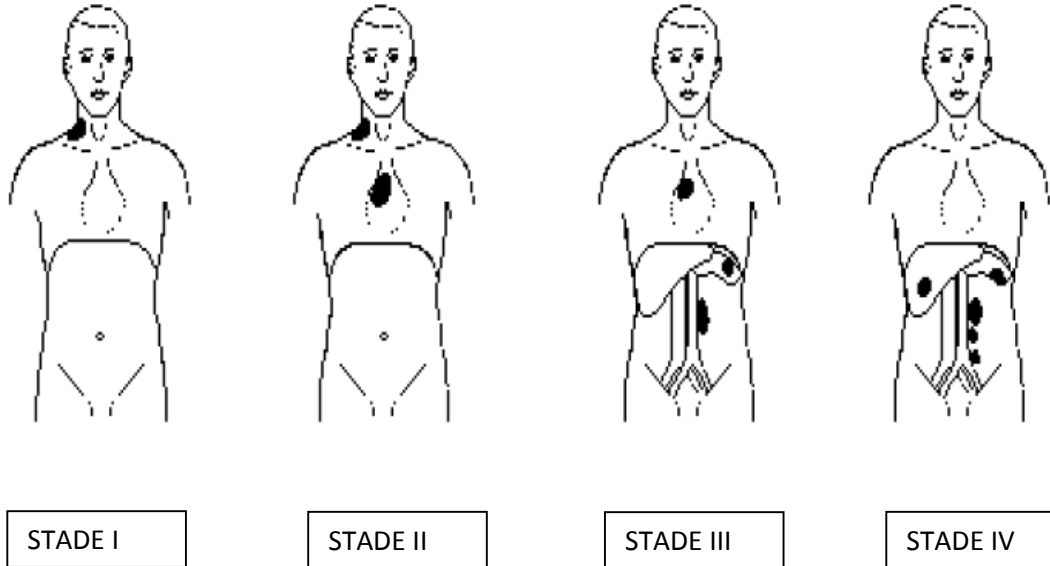
Annexe 5 : Résultats de SRM (Standardized Response Mean) sur les 11 patients ayant eu les 3 temps d'analyse, et concernant 20 régions cérébrales.

| | Difference between TEP1 and TEP2 | | | Difference between TEP1 and TEP3 | | |
|---|----------------------------------|----------|-------------|----------------------------------|----------|-------------|
| | Minimum SUV | Mean SUV | Maximum SUV | Minimum SUV | Mean SUV | Maximum SUV |
| All region | 0.363 | 0.310 | 0.252 | 0.468 | 0.394 | 0.227 |
| Basal ganglia-Right | 0.293 | 0.250 | 0.241 | 0.697 | 0.335 | 0.271 |
| Basal ganglia-Left | 0.354 | 0.236 | 0.244 | 0.637 | 0.305 | 0.233 |
| Calcarine fissure and surrounding cortex-Right | 0.382 | 0.302 | 0.305 | 0.556 | 0.353 | 0.235 |
| Calcarine fissure and surrounding cortex-Left | 0.553 | 0.345 | 0.252 | 0.670 | 0.388 | 0.235 |
| Central region-Right | 0.189 | 0.315 | 0.243 | -0.116 | 0.388 | 0.227 |
| Central region-Left | 0.357 | 0.300 | 0.247 | 0.105 | 0.409 | 0.245 |
| Cerebellum-Right | 0.618 | 0.321 | 0.226 | 0.785 | 0.438 | 0.236 |
| Cerebellum-Left | 0.339 | 0.315 | 0.197 | 0.361 | 0.437 | 0.152 |
| Cingulate and paracingulate gyri-Right | 0.297 | 0.288 | 0.181 | 0.576 | 0.340 | 0.113 |
| Cingulate and paracingulate gyri-Left | 0.290 | 0.301 | 0.145 | 0.543 | 0.391 | 0.127 |
| Frontal lobe-Right | 0.440 | 0.304 | 0.318 | 0.198 | 0.387 | 0.297 |
| Frontal lobe-Left | 0.363 | 0.281 | 0.237 | 0.697 | 0.372 | 0.199 |
| Mesial temporal lobe-Right | 0.073 | 0.247 | 0.290 | 0.303 | 0.393 | 0.257 |
| Mesial temporal lobe-Left | 0.218 | 0.263 | 0.242 | 0.726 | 0.428 | 0.351 |
| Occipital lobe-Right | 0.443 | 0.342 | 0.297 | 0.765 | 0.415 | 0.210 |
| Occipital lobe-Left | 0.799 | 0.337 | 0.215 | 0.699 | 0.417 | 0.206 |
| Parietal lobe-Right | 0.377 | 0.316 | 0.231 | -0.047 | 0.383 | 0.204 |
| Parietal lobe-Left | 0.338 | 0.315 | 0.218 | 0.130 | 0.416 | 0.159 |
| Temporal lobe-Right | 0.471 | 0.292 | 0.265 | 1.026 | 0.360 | 0.279 |
| Temporal lobe-Left | 0.523 | 0.291 | 0.307 | 1.058 | 0.384 | 0.225 |

Annexe 6: Variation du SUV moyen (haut de page) et maximum (bas de page) en fonction du temps et du côté cérébral.



Annexe 7: Classification d'Ann Arbor



A : Asymptomatique

B : Amaigrissement > 10% du poids corporel en moins de 6 mois, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, sueurs nocturnes profuses

X : Masse tumorale volumineuse (bulky)

S : Atteinte splénique

E : atteinte viscérale contigüe

Annexe 8 : Classification OMS 2008 des lymphopathies malignes de la lignée B.

Prolifération de Cellules B « précurseurs »

Lymphome/*leucémie lymphoblastique B*

Prolifération B matures (périphériques)

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)B

Lymphome lymphocytaire

Leucémie prolymphocytaire B

Lymphome splénique de la zone marginale

Leucémie à tricholeucocytes

Lymphome B splénique/ leucémie inclassable

Lymphome lymphoplasmocytaire

Maladie des chaînes lourdes

Tumeurs plasmocytaires

Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du MALT (lymphome du MALT)

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire

Lymphome folliculaire

Lymphome primitif cutané centro-folliculaire

Lymphome à cellules du manteau

Lymphome diffus à grandes cellules B

- Lymphome B à grandes cellules riche en cellules T/histiocytes
- Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, de type jambe
- Lymphome B à grandes cellules EBV + du sujet âgé

Lymphome B à grandes cellules associé à une inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique)

Lymphome B à grandes cellules intra-vasculaire

Lymphome B à grandes cellules ALK +

Lymphome plasmablastique

Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de Castelman multicentrique HHV8+

Lymphome primitif des séreuses

Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt

Lymphome B inclassable, avec aspects intermédiaires entre lymphome B à grandes cellules et Burkitt

Lymphome B inclassable avec aspects intermédiaires entre lymphome B à grandes cellules et Hodgkin

Annexe 9 : Protocole R-CHOP dans le cadre du traitement des lymphomes non hodgkiniens agressifs (issu du référentiel de traitement en Oncologie du Sud-Ouest, Oncomip).

R CHOP- "CHOP-RITUXIMAB"

REF. : Coiffier B et al.
N. Eng J. Med. 2002 Jan 24; 346(4) : 235-42

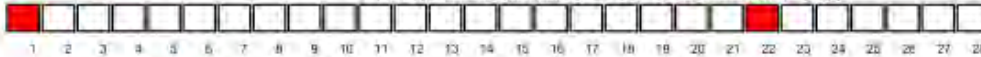
Indication: *lymphome non hodgkienien agressif
agressif de phénotype B, 1^{ère} ligne*

RITUXIMAB

MABTHERA®

375 mg/m²/j à J1

Perfusion à débit croissant sur 5h dans 200ml G5%

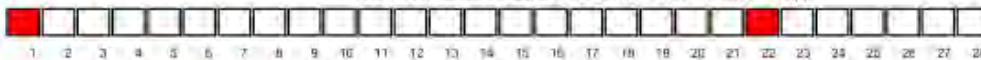


DOXORUBICINE

ADRIPLASTINE®

50 mg/m²/j à J1

Perfusion de 15min à 30min dans 100ml G5%

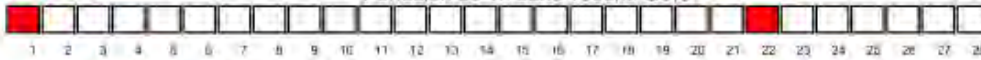


CYCLOPHOSPHAMIDE

ENDOXAN®

750 mg/m²/j à J1

Perfusion de 1h dans 1000ml G5%

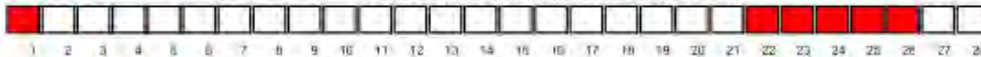


VINCRIStINE

ONCOVIN®

1,4 mg/m²/j à J1 (Dose max / inj.= 2 mg)

Perfusion de 5 à 10mn dans G5% 100ml

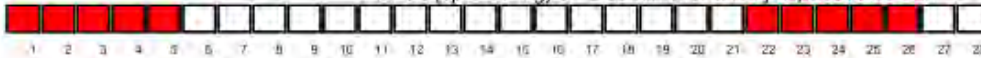


PREDNISONE

CORTANCYL®

40 mg/m²/j de J1 à J5

Per Os (cp à 20 mg) en 2 administrations / j espacées de 12h



PRECAUTIONS :

1 heure avant l'administration de MABTHERA®
le patient doit recevoir une prémédication avec 500 mg de PARACETAMOL, 5 mg de POLORAMINE IV
et 40 mg de METHYLPREDNISOLONE
Pose d'un casque réfrigérant 20 min avant l'administration d'ADRIPLASTINE
et maintien jusqu'à 20 min après la fin de la perfusion

RECOMMANDATIONS :

Première perfusion de Rituximab : il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h;
après les 30 premières minutes la vitesse de perfusion pourra être augmentée
par palier de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h
Perfusions ultérieures de Rituximab : la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h puis augmentée de 100 mg/h
toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h si le patient a toléré la première perfusion.
Ainsi 20% de la dose peuvent être perfusés sur 30 minutes et 80% sur 60 minutes.

Rinçage de la veine après administration d'ONCOVIN®
Dose maximale d'ONCOVIN® : 2mg par injection

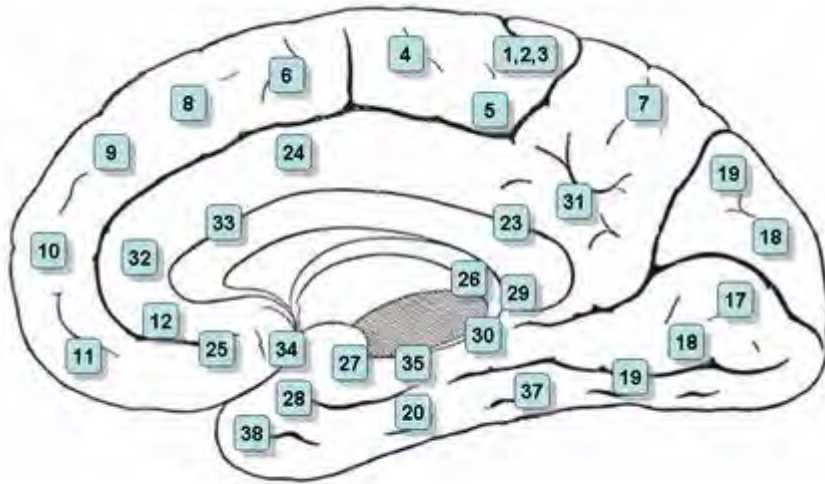
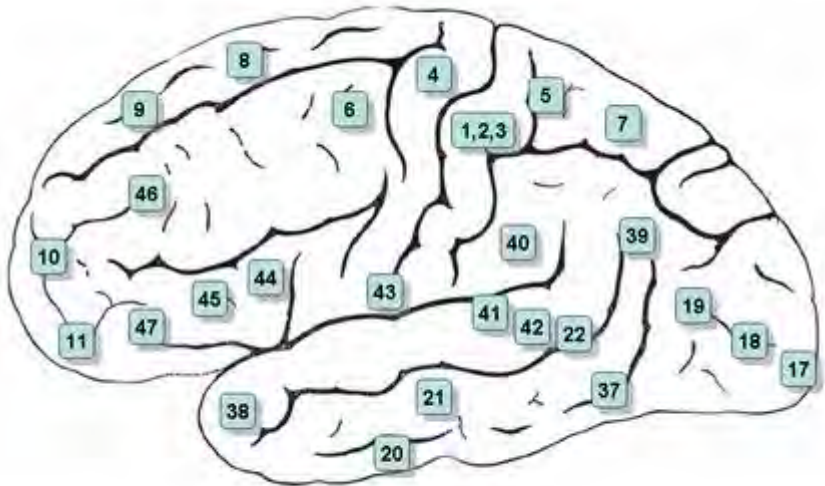
RYTHME :

J1 = J22

DUREE :

8 cycles

Annexe 10: Représentation topographique des aires de Brodmann, vue latérale (en haut) et médiale (en bas).



BIBLIOGRAPHIE

- 1 Bernard Weiss, « Chemobrain: A Translational Challenge for Neurotoxicology », *Neurotoxicology* 29, no 5 (septembre 2008): 891-98.
- 2 Denise D. Correa et Tim A. Ahles, « Cognitive Adverse Effects of Chemotherapy in Breast Cancer Patients », *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 1, no 1 (avril 2007): 57-62.
- 3 Juan Antonio Cruzado et al., « Longitudinal Study of Cognitive Dysfunctions Induced by Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Patients », *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22, no 7 (juillet 2014): 1815-23.
- 4 Baudewijntje P. C. Kreukels et al., « Effects of High-Dose and Conventional-Dose Adjuvant Chemotherapy on Long-Term Cognitive Sequelae in Patients with Breast Cancer: An Electrophysiologic Study », *Clinical Breast Cancer* 7, no 1 (avril 2006): 67-78.
- 5 Kristy D. Hodgson et al., « A Meta-Analysis of the Effects of Chemotherapy on Cognition in Patients with Cancer », *Cancer Treatment Reviews* 39, no 3 (mai 2013): 297-304, doi:10.1016/j.ctrv.2012.11.001.
- 6 B. Bader-Meunier, G. Tchernia, et J. P. Dommergues, « [Neuro-cognitive sequelae during acute lymphoblastic leukemia in children] », *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 3, no 8 (août 1996): 745-48.
- 7 M. Moleski, « Neuropsychological, Neuroanatomical, and Neurophysiological Consequences of CNS Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia », *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists* 15, no 7 (octobre 2000): 603-30.
- 8 D. Garrison et al., « B-32 Processing Speed and Executive Function in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors », *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists* 29, no 6 (septembre 2014): 547-48, doi:10.1093/arclin/acu038.120.
- 9 M. E. Carey et al., « Reduced Frontal White Matter Volume in Long-Term Childhood Leukemia Survivors: A Voxel-Based Morphometry Study », *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 29, no 4 (avril 2008): 792-97.
- 10 Shelli R. Kesler, Hiroko Tanaka, et Della Koovakkattu, « Cognitive Reserve and Brain Volumes in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia », *Brain Imaging and Behavior* 4, no 3-4 (décembre 2010): 256-69.
- 11 Wilburn E. Reddick et al., « Smaller White-Matter Volumes Are Associated with Larger Deficits in Attention and Learning among Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia », *Cancer* 106, no 4 (15 février 2006): 941-49.

12 Shelli R. Kesler et al., « Altered Resting State Functional Connectivity in Young Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia », *Pediatric Blood & Cancer* 61, no 7 (juillet 2014): 1295-99.

13 Kevin R. Krull et al., « Genetic Mediators of Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31, no 17 (10 juin 2013): 2182-88.

14 B. Baudino et al., « The Chemotherapy Long-Term Effect on Cognitive Functions and Brain Metabolism in Lymphoma Patients », *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of Radiopharmaceutical Chemistry and Biology* 56, no 6 (décembre 2012): 559-68.

15 Philipp Zimmer et al., « Post-Chemotherapy Cognitive Impairment in Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A First Comprehensive Approach to Determine Cognitive Impairments after Treatment with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone or Rituximab and Bendamustine », *Leukemia & Lymphoma*, 5 juin 2014, 1- 6.

16 Christina A. Meyers, « How Chemotherapy Damages the Central Nervous System », *Journal of Biology* 7, no 4 (2008): 11.

17 Miguel Angelo Lopes et al., « Doxorubicin Induces Biphasic Neurotoxicity to Rat Cortical Neurons », *Neurotoxicology* 29, no 2 (mars 2008): 286-93.

18 Kreukels et al., « Effects of High-Dose and Conventional-Dose Adjuvant Chemotherapy on Long-Term Cognitive Sequelae in Patients with Breast Cancer ».

19 Rashmi R. Shah, « Mechanistic Basis of Adverse Drug Reactions: The Perils of Inappropriate Dose Schedules », *Expert Opinion on Drug Safety* 4, no 1 (janvier 2005): 103-28.

20 J. Savitz, M. Solms, et R. Ramesar, « The Molecular Genetics of Cognition: Dopamine, COMT and BDNF », *Genes, Brain, and Behavior* 5, no 4 (juin 2006): 311-28.

21 N. Nathoo et al., « Genetic Vulnerability Following Traumatic Brain Injury: The Role of Apolipoprotein E », *Molecular Pathology: MP* 56, no 3 (juin 2003): 132-36.

22 Krull et al., « Genetic Mediators of Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia ».

23 Ellen L. Goode, Cornelia M. Ulrich, et John D. Potter, « Polymorphisms in DNA Repair Genes and Associations with Cancer Risk », *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 11, no 12 (décembre 2002): 1513-30.

24 Christina A. Meyers, Maher Albitar, et Elihu Estey, « Cognitive Impairment, Fatigue, and Cytokine Levels in Patients with Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome », *Cancer* 104, n° 4 (15 août 2005): 788-93.

25 T. von Zglinicki et C. M. Martin-Ruiz, « Telomeres as Biomarkers for Ageing and Age-Related Diseases », *Current Molecular Medicine* 5, no 2 (mars 2005): 197-203.

26 Karin E. de Visser, Alexandra Eichten, et Lisa M. Coussens, « Paradoxical Roles of the Immune System during Cancer Development », *Nature Reviews. Cancer* 6, no 1 (janvier 2006): 24-37.

27 Riejanne Seigers et Joanna E. Fardell, « Neurobiological Basis of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment: A Review of Rodent Research », *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, no 3 (janvier 2011): 729-41.

28 Teresita L. Briones et Julie Woods, « Dysregulation in Myelination Mediated by Persistent Neuroinflammation: Possible Mechanisms in Chemotherapy-Related Cognitive Impairment », *Brain, Behavior, and Immunity* 35 (2014): 23-32.

29 Ronald F. Zec et Mehul A. Trivedi, « The Effects of Estrogen Replacement Therapy on Neuropsychological Functioning in Postmenopausal Women with and without Dementia: A Critical and Theoretical Review », *Neuropsychology Review* 12, no 2 (juin 2002): 65-109.

30 Steven A. Castellon et al., « Neurocognitive Performance in Breast Cancer Survivors Exposed to Adjuvant Chemotherapy and Tamoxifen », *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 26, no 7 (octobre 2004): 955-69.

31 Sabine Deprez et al., « Longitudinal Assessment of Chemotherapy-Induced Structural Changes in Cerebral White Matter and Its Correlation with Impaired Cognitive Functioning », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, no 3 (20 janvier 2012): 274-81.

32 Michiel B. de Ruiter et al., « Late Effects of High-Dose Adjuvant Chemotherapy on White and Gray Matter in Breast Cancer Survivors: Converging Results from Multimodal Magnetic Resonance Imaging », *Human Brain Mapping* 33, no 12 (décembre 2012): 2971-83.

33 Catherine E. Jansen et al., « A Metaanalysis of Studies of the Effects of Cancer Chemotherapy on Various Domains of Cognitive Function », *Cancer* 104, no 10 (15 novembre 2005): 2222-33.

34 Denise D. Correa, Tim A. Ahles, « Neurocognitive Changes in Cancer Survivors », *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* 14, no 6 (décembre 2008): 396-400.

35 Caroline H. Walker et al., « Neurocognitive Effects of Chemotherapy and Endocrine Therapies in the Treatment of Breast Cancer: Recent Perspectives », *Cancer Investigation* 30, no 2 (février 2012): 135-48.

36 Cay Anderson-Hanley et al., « Neuropsychological Effects of Treatments for Adults with Cancer: A Meta-Analysis and Review of the Literature », *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 9, no 7 (novembre 2003): 967-82.

37 Jeffrey S. Wefel et Sanne B. Schagen, « Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction », *Current Neurology and Neuroscience Reports* 12, no 3 (juin 2012): 267-75.

38 Nelli Boykoff, Mona Moieni, et Saskia Karen Subramanian, « Confronting Chemobrain: An in-Depth Look at Survivors' Reports of Impact on Work, Social Networks, and Health Care Response », *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice* 3, no 4 (décembre 2009): 223-32.

39 S. B. Schagen et al., « Cognitive Deficits after Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma », *Cancer* 85, n° 3 (1 février 1999): 640- 50.

40 Tim A. Ahles et Andrew J. Saykin, « Candidate Mechanisms for Chemotherapy-Induced Cognitive Changes », *Nature Reviews. Cancer* 7, n° 3 (mars 2007): 192- 201.

41 Vincent Koppelmans et al., « Late Effects of Adjuvant Chemotherapy for Adult Onset Non-CNS Cancer; Cognitive Impairment, Brain Structure and Risk of Dementia », *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 88, no 1 (octobre 2013): 87-101.

42 Marina G. Falletti et al., « 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, n° 1 (octobre 2005): 60- 70.

43 Angela Stewart et al., « A Meta-Analysis of the Neuropsychological Effects of Adjuvant Chemotherapy Treatment in Women Treated for Breast Cancer », *The Clinical Neuropsychologist* 20, no 1 (février 2006): 76-89.

44 Heather S. L. Jim et al., « Meta-Analysis of Cognitive Functioning in Breast Cancer Survivors Previously Treated with Standard-Dose Chemotherapy », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, no 29 (10 octobre 2012): 3578-87.

45 Jeffrey S. Wefel et al., « A Prospective Study of Cognitive Function in Men with Non-Seminomatous Germ Cell Tumors », *Psycho-Oncology* 23, no 6 (juin 2014): 626-33.

46 Catherine L. Carey et al., « Initial Validation of a Screening Battery for the Detection of HIV-Associated Cognitive Impairment », *The Clinical Neuropsychologist* 18, no 2 (mai 2004): 234-48.

47 J. L. Cummings et D. F. Benson, « Subcortical Dementia. Review of an Emerging Concept », *Archives of Neurology* 41, no 8 (août 1984): 874-79.

48 S. M. Rao et al., « Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. I. Frequency, Patterns, and Prediction », *Neurology* 41, no 5 (mai 1991): 685-91.

49 Elyse E. Lower et al., « Efficacy of Dexmethylphenidate for the Treatment of Fatigue after Cancer Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial », *Journal of Pain and Symptom Management* 38, no 5 (novembre 2009): 650-62.

50 Eric Prommer, « Modafinil: Is It Ready for Prime Time? », *Journal of Opioid Management* 2, no 3 (juin 2006): 130-36.

51 Jacqueline Birks, « Does Donepezil Improve Well-Being for Dementia due to Alzheimer's Disease? », *Neuroepidemiology* 24, no 3 (2005): 168-69.

52 Robert W. Butler et al., « Interventions to Improve Neuropsychological Functioning in Childhood Cancer Survivors », *Developmental Disabilities Research Reviews* 14, no 3 (2008): 251-58.

53 Emily B. Bisen-Hersh, Philip N. Hine, et Ellen A. Walker, « Effects of Early Chemotherapeutic Treatment on Learning in Adolescent Mice: Implications for Cognitive Impairment and Remediation in Childhood Cancer Survivors », *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 19, no 11 (1 juin 2013): 3008-18.

54 Karin Gehring et al., « Interventions for Cognitive Deficits in Patients with a Brain Tumor: An Update », *Expert Review of Anticancer Therapy* 10, no 11 (novembre 2010): 1779-95.

55 Robert J. Ferguson et al., « Brain Structure and Function Differences in Monozygotic Twins: Possible Effects of Breast Cancer Chemotherapy », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, no 25 (1 septembre 2007): 3866-70.

56 M. M. Cherrier et al., « A Randomized Trial of Cognitive Rehabilitation in Cancer Survivors: A Preliminary Study », *Life sciences* 93, no 17 (17 octobre 2013).

57 Yuko Hakamata et al., « Structure of Orbitofrontal Cortex and Its Longitudinal Course in Cancer-Related Post-Traumatic Stress Disorder », *Neuroscience Research* 59, no 4 (décembre 2007): 383-89.

58 Masatoshi Inagaki et al., « Hippocampal Volume and First Major Depressive Episode after Cancer Diagnosis in Breast Cancer Survivors », *The American Journal of Psychiatry* 161, no 12 (décembre 2004): 2263-70.

59 F. S. van Dam et al., « Impairment of Cognitive Function in Women Receiving Adjuvant Treatment for High-Risk Breast Cancer: High-Dose versus Standard-Dose Chemotherapy », *Journal of the National Cancer Institute* 90, no 3 (4 février 1998): 210-18.

60 Fiona P. Downie et al., « Cognitive Function, Fatigue, and Menopausal Symptoms in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: Evaluation with Patient Interview after Formal Assessment », *Psycho-Oncology* 15, no 10 (octobre 2006): 921-30.

61 Falleti et al., « The Nature and Severity of Cognitive Impairment Associated with Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer ».

62 T. A. Salthouse, « The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition », *Psychological Review* 103, no 3 (juillet 1996): 403-28.

63 K. Mayerhofer et al., « Paclitaxel Does Not Cause Central Nervous Adverse Effects: A Prospective Vigilance-Controlled EEG Mapping Study in Ovarian Cancer Patients », *Wiener Klinische Wochenschrift* 112, no 23 (7 décembre 2000): 1007-13.

64 Yin Ting Cheung et al., « Cytokines as Mediators of Chemotherapy-Associated Cognitive Changes: Current Evidence, Limitations and Directions for Future Research », *PLoS One* 8, no 12 (2013): e81234.

65 M. S. Brown et al., « MR and Proton Spectroscopy of White Matter Disease Induced by High-Dose Chemotherapy with Bone Marrow Transplant in Advanced Breast Carcinoma », *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 16, no 10 (décembre 1995): 2013-20.

M. S. Brown et al., « MR and Proton Spectroscopy of White Matter Disease Induced by High-Dose Chemotherapy with Bone Marrow Transplant in Advanced Breast Carcinoma », *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 16, no 10 (décembre 1995): 2013-20.

66 Kesler et al., « Altered Resting State Functional Connectivity in Young Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia ».

67 Brenna C. McDonald et Andrew J. Saykin, « Alterations in Brain Structure Related to Breast Cancer and Its Treatment: Chemotherapy and Other Considerations », *Brain Imaging and Behavior* 7, no 4 (décembre 2013): 374-87.

68 Carole S. Scherling et Andra Smith, « Opening up the Window into “Chemobrain”: A Neuroimaging Review », *Sensors (Basel, Switzerland)* 13, no 3 (2013): 3169-3203.

69 Masatoshi Inagaki et al., « Smaller Regional Volumes of Brain Gray and White Matter Demonstrated in Breast Cancer Survivors Exposed to Adjuvant Chemotherapy », *Cancer* 109, no 1 (1 janvier 2007): 146-56.

70 Susan K. Conroy et al., « Alterations in Brain Structure and Function in Breast Cancer Survivors: Effect of Post-Chemotherapy Interval and Relation to Oxidative DNA Damage », *Breast Cancer Research and Treatment* 137, no 2 (janvier 2013): 493-502.

71 Deprez et al., « Longitudinal Assessment of Chemotherapy-Induced Structural Changes in Cerebral White Matter and Its Correlation with Impaired Cognitive Functioning ».

72 Daniel H. S. Silverman et al., « Altered Frontocortical, Cerebellar, and Basal Ganglia Activity in Adjuvant-Treated Breast Cancer Survivors 5-10 Years after Chemotherapy », *Breast Cancer Research and Treatment* 103, no 3 (juillet 2007): 303-11.

73 Federico D'Agata et al., « Multivariate Analysis of Brain Metabolism Reveals Chemotherapy Effects on Prefrontal Cerebellar System When Related to Dorsal Attention Network », *EJNMMI Research* 3, no 1 (2013): 22.

74 de Ruiter et al., « Late Effects of High-Dose Adjuvant Chemotherapy on White and Gray Matter in Breast Cancer Survivors ».

75 McDonald et Saykin, « Alterations in Brain Structure Related to Breast Cancer and Its Treatment ».

76 Alain Monnereau et al., « Unbiased Estimates of Long-Term Net Survival of Hematological Malignancy Patients Detailed by Major Subtypes in France », *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 132, no 10 (15 mai 2013): 2378-87.

77 Laurie H. Sehn et al., « The Revised International Prognostic Index (R-IPI) Is a Better Predictor of Outcome than the Standard IPI for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP », *Blood* 109, no 5 (1 mars 2007): 1857-61, doi:10.1182/blood-2006-08-038257.

78 Ibid.

79 Bertrand Coiffier et al. « CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma », *The New England Journal of Medicine* 346, no 4 (24 janvier 2002): 235-42.

80 P. Feugier et al., « Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude Des Lymphomes de l'Adulte », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, no 18 (20 juin 2005): 4117-26.

81 P. Feugier et al., « Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude Des Lymphomes de l'Adulte », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, no 18 (20 juin 2005): 4117-26.

82 Nidhi Sharma, Donald Neumann, Roger Macklis, « The Impact of Functional Imaging on Radiation Medicine », *Radiation Oncology (London, England)* 3 (2008): 25.

83 F. Eustache et al., « Healthy Aging, Memory Subsystems and Regional Cerebral Oxygen Consumption », *Neuropsychologia* 33, no 7 (juillet 1995): 867-87.

84 Lisa Mosconi, « Brain Glucose Metabolism in the Early and Specific Diagnosis of Alzheimer's Disease. FDG-PET Studies in MCI and AD », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 32, no 4 (avril 2005): 486-510.

85 Daniel H. S. Silverman et al., « Positron Emission Tomography Scans Obtained for the Evaluation of Cognitive Dysfunction », *Seminars in Nuclear Medicine* 38, no 4 (juillet 2008): 251-61.

86 Bruno Dubois et al., « Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: Revising the NINCDS-ADRDA Criteria », *The Lancet. Neurology* 6, no 8 (août 2007): 734-46.

87 Zimmer et al., « Post-Chemotherapy Cognitive Impairment in Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma ».

88 Baudino et al., « The Chemotherapy Long-Term Effect on Cognitive Functions and Brain Metabolism in Lymphoma Patients ».

89 Gaël Chételat et al., « FDG-PET Measurement Is More Accurate than Neuropsychological Assessments to Predict Global Cognitive Deterioration in Patients with Mild Cognitive Impairment », *Neurocase* 11, no 1 (février 2005): 14-25.

90 Pierre Morel et al., « Comparison of Two High-Dose Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Derived Regimens in Patients Aged under 60 Years with Low–intermediate Risk Aggressive Lymphoma: A Final Analysis of the Multicenter LNH93-2 Protocol », *Leukemia & Lymphoma* 51, no 9 (septembre 2010): 1668-77.

91 Salthouse, « The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition ».

92 Denise C. Park, Angela H. Gutches, « Aging, Cognition, and Culture: A Neuroscientific Perspective », *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 26, no 7 (novembre 2002): 859-67.

93 Joseph J. Ryan et al., « Exploratory Factor Analysis of the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) in Adult Standardization and Clinical Samples », *Applied Neuropsychology* 10, no 4 (2003): 252-56.

94 Joseph J. Ryan et al., « Wechsler Adult Intelligence Scale-III Inter-Subtest Scatter: A Comparison of Brain-Damaged Patients and Normal Controls », *Journal of Clinical Psychology* 62, no 10 (octobre 2006): 1319-26.

95 Park, Gutches, « Aging, Cognition, and Culture ».

96 Alan G. Sanfey, Reid Hastie, « Interevent Relationships and Judgment under Uncertainty: Structure Determines Strategy », *Memory & Cognition* 30, no 6 (septembre 2002): 921-33.

97 Gérard Chasseigne et al., « Aging and Probabilistic Learning in Single- and Multiple-Cue Tasks », *Experimental Aging Research* 30, no 1 (mars 2004): 23-45.

98 G. Chasseigne, E. Mullet, T. R. Stewart, « Aging and Multiple Cue Probability Learning: The Case of Inverse Relationships », *Acta Psychologica* 97, no 3 (décembre 1997): 235-52.

99 A. S. Zigmond, R. P. Snaith, « The Hospital Anxiety and Depression Scale », *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67, no 6 (juin 1983): 361-70.

100 J. L. Lancaster et al., « Automated Talairach Atlas Labels for Functional Brain Mapping », *Human Brain Mapping* 10, no 3 (juillet 2000): 120-31.

101 Salthouse, « The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition ».

102 Chasseigne et al., « Aging and Probabilistic Learning in Single- and Multiple-Cue Tasks ».

103 Chasseigne, Mullet, et Stewart, « Aging and Multiple Cue Probability Learning ».

104 Ian F. Tannock et al., « Cognitive Impairment Associated with Chemotherapy for Cancer: Report of a Workshop », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, no 11 (1 juin 2004): 2233-39.

105 Schagen et al., « Cognitive Deficits after Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma ».

106 Torricia H. Yamada et al., « Neuropsychological Outcomes of Older Breast Cancer Survivors: Cognitive Features Ten or More Years after Chemotherapy », *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 22, no 1 (2010): 48-54.

107 van Dam et al., « Impairment of Cognitive Function in Women Receiving Adjuvant Treatment for High-Risk Breast Cancer ».

108 Downie et al., « Cognitive Function, Fatigue, and Menopausal Symptoms in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy ».

109 Val Shilling et Valerie Jenkins, « Self-Reported Cognitive Problems in Women Receiving Adjuvant Therapy for Breast Cancer », *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society* 11, no 1 (février 2007): 6-15.

110 Chasseigne et al., « Aging and Probabilistic Learning in Single- and Multiple-Cue Tasks ».

111 N. Tzourio-Mazoyer et al., « Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain », *NeuroImage* 15, no 1 (janvier 2002): 273-89.

112 D. L. Collins et al., « Design and Construction of a Realistic Digital Brain Phantom », *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17, no 3 (juin 1998): 463-68.

113 Amarnath Jena et al., « Reliability of Semiquantitative 18F-FDG PET Parameters Derived from Simultaneous Brain PET/MRI: A Feasibility Study », *European Journal of Radiology* 83, no 7 (juillet 2014): 1269-74.

114 M. Kähkönen et al., « Cerebral Blood Flow and Glucose Metabolism in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia », *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 35, no 7 (juillet 1999): 1102-8.

115 Kevin R. Krull et al., « Neurocognitive Function and CNS Integrity in Adult Survivors of Childhood Hodgkin Lymphoma », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, no 29 (10 octobre 2012): 3618-24.

116 Jeffrey S. Wefel et al., « Cognitive Impairment in Men with Testicular Cancer prior to Adjuvant Therapy », *Cancer* 117, no 1 (1 janvier 2011): 190-96.

117 Steven P. Cercy et Brian Bronson, « Putative Mechanisms of Cognitive Dysfunction in Chemotherapy-Naïve Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature », *Applied Neuropsychology* 17, no 3 (juillet 2010): 223-33.

118 A. Bechara, H. Damasio, et A. R. Damasio, « Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex », *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 10, no 3 (mars 2000): 295-307.

119 Agostino Chiaravalloti et al., « Brain Metabolic Changes in Hodgkin Disease Patients Following Diagnosis and during the Disease Course: An (18)F-FDG PET/CT Study », *Oncology Letters* 9, no 2 (février 2015): 685-90.

120 Bechara, Damasio, et Damasio, « Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex ».

121 Edmund T. Rolls, Fabian Grabenhorst, « The Orbitofrontal Cortex and beyond: From Affect to Decision-Making », *Progress in Neurobiology* 86, no 3 (novembre 2008): 216-44.

122 Hilke Plassmann, John P. O'Doherty, Antonio Rangel, « Appetitive and Aversive Goal Values Are Encoded in the Medial Orbitofrontal Cortex at the Time of Decision Making », *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30, no 32 (11 août 2010): 10799-808.

123 Jocelyne Bachevalier, Katherine A. Loveland, « The Orbitofrontal-Amygdala Circuit and Self-Regulation of Social-Emotional Behavior in Autism », *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30, no 1 (2006): 97-117.

124 Jocelyne Bachevalier, Christopher J. Machado, et Andy Kazama, « Behavioral outcomes of late-onset or early-onset orbital frontal cortex (areas 11/13) lesions in rhesus monkeys », *Annals of the New York Academy of Sciences* 1239 (décembre 2011): 71-86.

125 Schagen et al., « Cognitive Deficits after Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma ».

126 Tim A. Ahles et al., « Quality of Life of Long-Term Survivors of Breast Cancer and Lymphoma Treated with Standard-Dose Chemotherapy or Local Therapy », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, n° 19 (1 juillet 2005): 4399- 4405.

127 Koppelmans et al., « Late Effects of Adjuvant Chemotherapy for Adult Onset Non-CNS Cancer; Cognitive Impairment, Brain Structure and Risk of Dementia ».

128 McDonald, Saykin, « Alterations in Brain Structure Related to Breast Cancer and Its Treatment ».

129 Inagaki et al., « Smaller Regional Volumes of Brain Gray and White Matter Demonstrated in Breast Cancer Survivors Exposed to Adjuvant Chemotherapy ».

130 Baudino et al., « The Chemotherapy Long-Term Effect on Cognitive Functions and Brain Metabolism in Lymphoma Patients ».

131 Collins et al., « Design and Construction of a Realistic Digital Brain Phantom ».

132 Inagaki et al., « Smaller Regional Volumes of Brain Gray and White Matter Demonstrated in Breast Cancer Survivors Exposed to Adjuvant Chemotherapy ».

133 Cummings et Benson, « Subcortical Dementia. Review of an Emerging Concept ».

134 Sibel Tekin et Jeffrey L. Cummings, « Frontal-Subcortical Neuronal Circuits and Clinical Neuropsychiatry: An Update », *Journal of Psychosomatic Research* 53, no 2 (août 2002): 647-54.

135 E. K. Miller, « The Prefrontal Cortex and Cognitive Control », *Nature Reviews. Neuroscience* 1, no 1 (octobre 2000): 59-65.

136 R. Levy et E. Volle, « Le cortex préfrontal: compositeur et chef d'orchestre des comportements volontaires », *Rev Neurol*, 2009, F159-77.

137 Clayton E. Curtis et Mark D'Esposito, « The Effects of Prefrontal Lesions on Working Memory Performance and Theory », *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 4, no 4 (décembre 2004): 528-39.

138 J. M. Fuster, « The Prefrontal Cortex--an Update: Time Is of the Essence », *Neuron* 30, no 2 (mai 2001): 319-33.

139 Clayton E. Curtis, Mark D'Esposito, « The Effects of Prefrontal Lesions on Working Memory Performance and Theory », *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 4, no 4 (décembre 2004): 528-39.

140 M. Petrides, « The Role of the Mid-Dorsolateral Prefrontal Cortex in Working Memory », *Experimental Brain Research* 133, no 1 (juillet 2000): 44-54.

141 Miller, « The Prefrontal Cortex and Cognitive Control ».

142 Inagaki et al., « Smaller Regional Volumes of Brain Gray and White Matter Demonstrated in Breast Cancer Survivors Exposed to Adjuvant Chemotherapy ».

143 McDonald, Saykin « Alterations in Brain Structure Related to Breast Cancer and Its Treatment ».

144 Chiaravalloti et al., « Brain Metabolic Changes in Hodgkin Disease Patients Following Diagnosis and during the Disease Course ».

145 Federico D'Agata et al., « Multivariate analysis of brain metabolism reveals chemotherapy effects on prefrontal cerebellar system when related to dorsal attention network », *EJNMMI Research* 3 (4 avril 2013): 22, doi:10.1186/2191-219X-3-22.

146 Yu Sun et al., « Functional Cortical Connectivity Analysis of Mental Fatigue Unmasks Hemispheric Asymmetry and Changes in Small-World Networks », *Brain and Cognition* 85 (mars 2014): 220-30.

147 D. Tomasi et al., « Impairment of Attentional Networks after 1 Night of Sleep Deprivation », *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991) 19, no 1 (janvier 2009): 233-40.

148 Timothy Ham et al., « Cognitive Control and the Salience Network: An Investigation of Error Processing and Effective Connectivity », *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 33, no 16 (17 avril 2013): 7091-98.

149 Catherine J. Stoodley, Eve M. Valera, et Jeremy D. Schmahmann, « Functional Topography of the Cerebellum for Motor and Cognitive Tasks: An fMRI Study », *NeuroImage* 59, no 2 (16 janvier 2012): 1560-70.

150 Egidio D'Angelo et Stefano Casali, « Seeking a Unified Framework for Cerebellar Function and Dysfunction: From Circuit Operations to Cognition », *Frontiers in Neural Circuits* 6 (2012): 116.

151 Vincent Prevosto et Marc A. Sommer, « Cognitive Control of Movement via the Cerebellar-Recipient Thalamus », *Frontiers in Systems Neuroscience* 7 (2013): 56.

152 Sehn et al., « The Revised International Prognostic Index (R-IPI) Is a Better Predictor of Outcome than the Standard IPI for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP ».

153 Chris Lepage et al., « A Prospective Study of Grey Matter and Cognitive Function Alterations in Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients », *SpringerPlus* 3 (2014): 444.

154 Jörg Dietrich, « Chemotherapy Associated Central Nervous System Damage », *Advances in Experimental Medicine and Biology* 678 (2010): 77-85.

155 Shelli Kesler et al., « Cognitive Training for Improving Executive Function in Chemotherapy-Treated Breast Cancer Survivors », *Clinical Breast Cancer* 13, n° 4 (août 2013): 299- 306.

156 Briones et Woods, « Dysregulation in Myelination Mediated by Persistent Neuroinflammation ».

157 Riejanne Seigers et al., « Long-Lasting Suppression of Hippocampal Cell Proliferation and Impaired Cognitive Performance by Methotrexate in the Rat », *Behavioural Brain Research* 186, no 2 (25 janvier 2008): 168-75.

158 Miyoung Yang et al., « Acute Treatment with Methotrexate Induces Hippocampal Dysfunction in a Mouse Model of Breast Cancer », *Brain Research Bulletin* 89, no 1-2 (1 octobre 2012): 50-56.

159 Joanna E. Fardell et al., « Single High Dose Treatment with Methotrexate Causes Long-Lasting Cognitive Dysfunction in Laboratory Rodents », *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 97, no 2 (décembre 2010): 333-39.

160 R. Seigers et al., « Cognitive Impact of Cytotoxic Agents in Mice », *Psychopharmacology* 232, no 1 (janvier 2015): 17-37.

161 Stewart J. Kellie et al., « Cerebrospinal Fluid Concentrations of Vincristine after Bolus Intravenous Dosing: A Surrogate Marker of Brain Penetration », *Cancer* 94, no 6 (15 mars 2002): 1815-20.

162 Jonathan E. Peelle, Rhodri Cusack, et Richard N. A. Henson, « Adjusting for Global Effects in Voxel-Based Morphometry: Gray Matter Decline in Normal Aging », *NeuroImage* 60, no 2 (2 avril 2012): 1503-16.

163 Faith M. Gunning-Dixon et al., « Aging of Cerebral White Matter: A Review of MRI Findings », *International Journal of Geriatric Psychiatry* 24, no 2 (février 2009): 109-17.

164 van Dam et al., « Impairment of Cognitive Function in Women Receiving Adjuvant Treatment for High-Risk Breast Cancer ».

165 Schagen et al., « Cognitive Deficits after Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma ».

166 A. Scherwath et al., « Neuropsychological Function in High-Risk Breast Cancer Survivors after Stem-Cell Supported High-Dose Therapy versus Standard-Dose Chemotherapy: Evaluation of Long-Term Treatment Effects », *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 17, no 3 (mars 2006): 415-237.

167 Cruzado et al., « Longitudinal Study of Cognitive Dysfunctions Induced by Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Patients ».

168 Kerstin Hermelink, « Acute and Late Onset Cognitive Dysfunction Associated with Chemotherapy in Women with Breast Cancer », *Cancer* 117, no 5 (1 mars 2011): 1103; author reply 1103-4.

169 Jeanne Debess et al., « Cognitive Function after Adjuvant Treatment for Early Breast Cancer: A Population-Based Longitudinal Study », *Breast Cancer Research and Treatment* 121, no 1 (mai 2010): 91-100.

170 J. Vardy et al., « Cancer and Cancer-Therapy Related Cognitive Dysfunction: An International Perspective from the Venice Cognitive Workshop », *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19, no 4 (avril 2008): 623-29.

171 Sanne B. Schagen et al., « Cognitive Complaints and Cognitive Impairment Following BEP Chemotherapy in Patients with Testicular Cancer », *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 47, no 1 (2008): 63-70.

172 Falletti et al., « The Nature and Severity of Cognitive Impairment Associated with Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer ».

173 Meyers, Albitar, et Estey, « Cognitive Impairment, Fatigue, and Cytokine Levels in Patients with Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome ».

174 Jeffrey S. Wefel et al., « The Cognitive Sequelae of Standard-Dose Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Carcinoma: Results of a Prospective, Randomized, Longitudinal Trial », *Cancer* 100, no 11 (1 juin 2004): 2292-99.

175 Alan G. Sanfey et Reid Hastie, « Interevent Relationships and Judgment under Uncertainty: Structure Determines Strategy », *Memory & Cognition* 30, no 6 (septembre 2002): 921-33.

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

RESUME EN FRANÇAIS :

Les altérations cognitives survenant dans les mois ou années après une chimiothérapie constituent une complication de plus en plus fréquente, pour laquelle l'évaluation par des tests neuro-psychologiques (TNP) est parfois insuffisante. L'augmentation de l'incidence et des taux de survie des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) pose la question de l'évaluation des troubles cognitifs au long terme dans cette population. Des patients atteints de LBDGC ont bénéficié de TNP et d'exams TEP-TDM cérébraux au ¹⁸F-FDG avant le début, à un mois et à un an après la fin de la chimiothérapie par R-CHOP. Des analyses de la variation du métabolisme cérébral au cours du temps, par mesure du SUV de régions cérébrales et par analyse voxel à voxel sous SPM® ont été réalisées, avec comparaisons à un groupe de sujets sains et étude de la corrélation entre TEP et TNP. 11 patients ont été évalués aux trois temps. Les SUV ne diminuaient pas au cours du temps. Les diminutions des scores des TNP étaient minimales et le score HAD s'améliorait significativement au cours du temps. Les analyses sous SPM® montraient des hypométabolismes corticaux frontaux (en particulier des cortex préfrontal orbito-frontal et ventro-latéral) un mois après la fin des traitements, avec une atteinte supplémentaire du cortex cingulaire postérieur à un an. Des atteintes pariétales, insulaires et cérébelleuses étaient également observées. Une corrélation entre le métabolisme en TEP et les TNP était constatée, en particulier pour le cortex préfrontal. Une atteinte métabolique cérébrale chimio-induite semble exister chez les patients traités par R-CHOP pour LBDGC, dont la topographie suggère une atteinte de plusieurs réseaux cérébraux.

TITRE EN ANGLAIS: ¹⁸F-FDG PET-CT shows long-term brain hypometabolism after R-CHOP chemotherapy for Diffuse Large B Cells Lymphoma.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : troubles cognitifs chimio-induits, TEP-TDM, LBDGC, R-CHOP

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pierre PAYOUX