

DÉVELOPPEMENT NEUROCOGNITIF ET CÉRÉBRAL DES SURVIVANTS À LONG TERME DE LA LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË

NEUROCOGNITIVE AND CEREBRAL DEVELOPMENT OF LONG-TERM SURVIVORS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Aubrée Boulet-Craig¹
Université de Montréal

Philippe Robaey
Université de Montréal

Maja Krajinovic
Université de Montréal

Caroline Laverdière
Université de Montréal

Daniel Sinnott
Université de Montréal

Serge Sultan
Université de Montréal

Sarah Lippé
Université de Montréal

INTRODUCTION

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le type de cancer le plus fréquent chez l'enfant. Une proportion de 26,8 % de tous les enfants diagnostiqués d'un cancer dans les pays occidentaux souffre de LLA (Kaatsh, 2010). Les études rapportent que les enfants de 0 à 15 ans auraient 1 chance sur 2000 de développer ce type de cancer (Inaba, Greaves, & Mullinghan, 2013). Bien qu'elle puisse survenir à tout âge, l'incidence de la LLA est plus élevée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans (Harshmann *et al.* 2012).

Au milieu du 20^e siècle, une faible proportion, soit environ 5 % des enfants diagnostiqués de LLA, survivait 5 ans ou plus (Edelmann *et al.*, 2014). Avec l'avancée des protocoles de traitement au cours des dernières décennies et la collaboration des réseaux de chercheurs internationaux, plus de 80 % des enfants atteints de LLA survivent maintenant plus de 5 ans après le diagnostic (Cheung & Krull, 2015 ; Conklin, Krull, Reddick, Cheng, & Pui, 2012 ; Janzen & Spiegler, 2008; Reddick *et al.*, 2006; Spiegler *et al.*, 2006; von der Weid *et al.*, 2003). Les traitements habituellement administrés pour combattre la LLA pédiatrique sont la chimiothérapie intraveineuse et intrathécale et, parfois, la radiation crânienne. Ils sont administrés sur une période d'environ 2 ans (Inaba *et al.*, 2013).

1. Adressse de correspondance : Département de psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, succ. Centre-ville, Montréal (QC), H3C 3J7. Téléphone : 514-345-4931, poste 3150. Courriel : aubree.boulet-craig@umontreal.ca

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

La chimiothérapie intraveineuse comprend l'injection de plusieurs agents incluant le méthotrexate, des corticostéroïdes comme le dexaméthasone et le prednisone, des anthracyclines (Doxorubicine, Daunorubicine), de la Vincristine et des analogues des purines comme le 6-mercaptopurine (Buizer, de Sonneville & Veerman, 2009; Inaba *et al.*, 2013). De plus, des injections intrathécales de chimiothérapie, c'est-à-dire administrées directement au système nerveux via la moelle épinière (cytarabine, solucortef et méthotrexate) sont effectuées à des intervalles donnés. La radiation crânienne consiste à exposer la tête à des rayons radioactifs. Ces points seront abordés plus en profondeur dans la section traitement.

Les doses de chimiothérapie et l'administration de radiation crânienne dépendent, entre autres, du niveau de risque de rechute de la leucémie, soit un risque standard, si la probabilité de rechute de la leucémie est faible à moyenne, ou un haut risque si la probabilité de rechute est élevée (Janzen & Spiegler, 2008). Malgré la grande efficacité des traitements pour la guérison des enfants atteints de LLA, il est maintenant connu que ces traitements engendrent des effets néfastes affectant la vie quotidienne des survivants, particulièrement à l'âge adulte. En effet, ces effets délétères peuvent se manifester de nombreuses années après la fin des traitements ou encore s'aggraver au fil des ans. Les effets à long terme les plus répertoriés chez les survivants de LLA sont les problèmes cardiaques, métaboliques, endocriniens, osseux ainsi que des troubles d'ordre neurocognitif (Hudson *et al.*, 2013). Tous ces problèmes de santé peuvent avoir de grandes répercussions sur la qualité de vie de cette population. Nous aborderons spécifiquement les troubles neurocognitifs, les atteintes neuroanatomiques ainsi que les facteurs prédisposant à leur apparition.

DIFFICULTÉS NEUROCOGNITIVES

Les difficultés neurocognitives constituent un effet à long terme non négligeable chez la population survivante de la LLA pédiatrique. Certaines études démontrent qu'environ 50 % de ces survivants présentent au moins une faiblesse cognitive cliniquement significative (Krull *et al.*, 2013; Hudson *et al.*, 2013). Comme il a été mentionné précédemment, plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement de difficultés neurocognitives à long terme. Parmi ceux-ci, notons l'âge au diagnostic, l'administration de radiation crânienne, le sexe, le type de traitement reçu ainsi que l'intensité des traitements de chimiothérapie reçus (Buizer *et al.*, 2009; Cheung & Krull; 2015; Janzen *et al.*, 2008). Plusieurs auteurs ont tenté de déterminer les difficultés cognitives les plus fréquentes chez les survivants de la LLA pédiatrique. Des difficultés ont été rapportées dans plusieurs domaines, notamment dans les habiletés intellectuelles générales, les fonctions exécutives, la performance scolaire, la mémoire et

l'apprentissage, la vitesse de traitement de l'information, les habiletés visuospatiales et le fonctionnement psychomoteur (Campbell *et al.*, 2007). Cependant, il est essentiel de noter que les études sur le sujet sont nombreuses et les résultats diffèrent parfois grandement. Les nombreuses variables énumérées plus haut contribuent à la disparité des résultats.

Fonctions exécutives et capacités attentionnelles

Les difficultés dans le domaine des fonctions exécutives et des capacités attentionnelles, semblent être les plus fréquemment rencontrées chez les survivants de la LLA pédiatrique. En effet, les survivants de la LLA présentent un fonctionnement attentionnel et des capacités de concentration réduites (Ashford *et al.*, 2010 ; Iyer, Balsamo, Bracken, & Kadan-Lottick, 2015; Kingma *et al.*, 2001; Lofstad, Reinfjell, Hestad, & Diseth, 2009 ; Rodgers *et al.*, 2003). L'attention soutenue, la capacité à maintenir son attention pendant une période prolongée, serait particulièrement atteinte (Conklin *et al.*, 2012). La mémoire de travail, soit la capacité de retenir et de manipuler mentalement des informations sur une courte période de temps, semble également diminuée (Iyer *et al.*, 2015). Les survivants de la LLA présenteraient également des scores plus faibles sur le plan de la flexibilité cognitive et de la fluidité verbale (Carey *et al.*, 2008). Les individus ayant reçu de la radiation crânienne seraient particulièrement à risque de développer des difficultés des fonctions exécutives et auraient des performances plus faibles que les individus ayant été traités avec de la chimiothérapie uniquement, notamment en attention (Harila *et al.*, 2009; Scuitema *et al.*, 2013; Spiegler *et al.*, 2006) et en mémoire de travail visuospatiale (Scuitema *et al.*, 2013). Les individus ayant reçu de la chimiothérapie uniquement présenteraient cependant eux aussi des atteintes des fonctions exécutives et auraient des performances plus faibles que les contrôles en attention (Edelmann *et al.*, 2014; Kingma *et al.*, 2001) et en mémoire de travail (Daams *et al.*, 2012). Ces difficultés neurocognitives semblent être durables, c'est-à-dire qu'elles perdurent même des décennies après la fin des traitements. Certains auteurs ont également postulé que les déficits des fonctions exécutives augmentaient en fonction des années passées depuis le diagnostic (Krull *et al.*, 2013 ; 2014). Dans tous les cas, les auteurs s'entendent pour constater l'apparition de difficultés liées aux fonctions exécutives et aux capacités attentionnelles chez les survivants qui ont été soumis aux traitements pendant l'enfance.

Vitesse de traitement

La vitesse de traitement de l'information semble aussi être atteinte chez les survivants de la LLA pédiatrique. Une revue de littérature de Buizer *et al.* (2009) rapporte les résultats de plusieurs études indiquant que la performance des survivants en vitesse de traitement de l'information

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

serait inférieure à la population normale (Edelmann *et al.*, 2014; Iyer *et al.*, 2015; Mennes *et al.*, 2005). Tant l'administration de radiation crânienne (von der Weid *et al.*, 2003) que la chimiothérapie (Edelmann *et al.*, 2014) seraient susceptibles d'engendrer l'apparition de déficits de la vitesse de traitement de l'information.

Dextérité fine et coordination visuomotrice

Certains auteurs ont étudié la motricité fine chez des individus ayant reçu les traitements contre la LLA pendant l'enfance. Les résultats révèlent que leur performance à différentes épreuves mesurant la dextérité fine est inférieure à la performance d'individus en santé (Harila *et al.*, 2009; Kingma *et al.*, 2001; 2002). La coordination visuomotrice serait elle aussi affectée, particulièrement chez les individus ayant reçu de la radiation crânienne (Schuitema *et al.* 2013).

Réussite scolaire

D'autres auteurs se sont penchés sur les variables liées à la réussite scolaire. Il a été démontré que les survivants de la LLA sont plus nombreux à nécessiter des services scolaires pour élèves en difficultés (Mitby *et al.*, 2003). Une étude effectuée en Colombie-Britannique a montré qu'une proportion de 32,5 % de survivants de cancer pédiatrique recevait des services d'éducation spécialisée. Seulement 14,1 % des participants contrôles ont fait appel à ces services (Lorenzi *et al.*, 2009). Les survivants de la LLA pédiatrique seraient plus à risque de développer des difficultés en mathématiques et en lecture que la population générale (Cheung & Krull, 2015; Conklin *et al.*, 2012). Il a été démontré que les survivants de la LLA présenteraient des faiblesses significatives sur le plan de l'utilisation des opérations mathématiques, du calcul mental et de l'application de concepts mathématiques (Kaemingk *et al.*, 2004). La performance des survivants diminuerait en fonction des grades scolaires, devenant de plus en plus faible à mesure que le niveau de difficulté des opérations mathématiques demandées à chaque niveau scolaire augmente (Harshmann *et al.*, 2012). De plus, les survivants possèderaient des habiletés plus faibles en calcul écrit que les individus sans historique de maladie (Carey *et al.*, 2008). Tant l'administration de radiation crânienne (von der Weid *et al.*, 2003) que la de chimiothérapie (Edelmann *et al.*, 2014) sont des facteurs propices à l'apparition de difficultés en mathématiques.

Kaemingk *et al.* (2004) ont démontré que la performance en mathématiques était liée à la performance en mémoire visuelle et en mémoire verbale ainsi qu'à la vitesse psychomotrice de la main dominante. Tout comme pour les difficultés exécutives, les difficultés en mathématiques semblent perdurer longtemps après la fin des traitements

reçus contre la LLA (Carey *et al.*, 2008; Harshmann *et al.*, 2012; Kaemingk *et al.*, 2004).

Un nombre moins élevé d'études abordent les capacités de lecture. Les études effectuées démontrent que les survivants de la LLA auraient des difficultés sur le plan de la compréhension de lecture (Edelmann *et al.*, 2013; 2014; Peterson *et al.*, 2008; Reddick *et al.*, 2006), et ce, particulièrement chez les individus ayant reçu des traitements de radiation crânienne (Spiegler *et al.*, 2006).

Mémoire et Apprentissage

Les connaissances disponibles quant aux capacités d'apprentissage et de mémoire à long terme sont, quant à elles mitigées. Effectivement, certaines études suggèrent qu'il n'existe aucun déficit sur le plan de la mémoire à long terme visuelle et verbale chez les survivants de la LLA ayant été traités avec de la chimiothérapie uniquement (Spiegler *et al.*, 2006). Les difficultés en mémoire seraient plus importantes chez les individus ayant reçu de la radiation crânienne que chez les individus ayant reçu de la chimiothérapie uniquement (Harila *et al.*, 2009; Spiegler *et al.*, 2006). Malgré cette prépondérance d'études liant les difficultés en mémoire à la radiation crânienne, certaines études ont montré que les individus traités avec des agents de chimiothérapie uniquement pourraient également présenter des difficultés mnésiques, notamment sur le plan de la mémoire verbale (Harila *et al.*, 2009; Kingma *et al.*, 2001; Précourt *et al.*, 2002; Spiegler *et al.*, 2006).

Rendement intellectuel global

Le rendement intellectuel global, ou l'intelligence, chez les survivants de la LLA pédiatrique a été mesuré par de nombreux chercheurs. Les résultats des différentes études révèlent que les survivants présentent en général un QI global, un indice de compréhension verbale et un indice de raisonnement perceptif plus faible que les sujets contrôles (Halsey *et al.*, 2011; Lofstad *et al.*, 2009; von der Weid *et al.*, 2003). Une méta-analyse combinant un total de 452 survivants de la LLA pédiatrique et 501 sujets contrôles révèle que les survivants présenteraient en moyenne 7,8 points standard de QI de moins que les sujets en santé (Iyer *et al.* 2015). Sur le plan de la compréhension verbale, la méta-analyse mentionne une différence de 8,1 points standard entre les survivants et les contrôles. Pour le raisonnement perceptif, les survivants de la LLA pédiatrique auraient également une performance plus faible d'environ 6,15 points standard par rapport aux individus en santé. Les atteintes sur le plan du rendement intellectuel global seraient plus marquées chez les individus ayant reçu de la radiation crânienne (Langer *et al.*, 2002; Spiegler *et al.*, 2006), mais des

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

études rapportent également une diminution du QI chez les individus ayant reçu de la chimiothérapie uniquement (Genschaff *et al.*, 2013).

Apparition lente des difficultés neurocognitives

Les difficultés neurocognitives à long terme chez les survivants de la LLA semblent être durables, voire permanentes (Cole & Kamen, 2006). De plus, une étude de Harila *et al.* (2009) a démontré que les difficultés cognitives causées par les traitements contre la LLA pédiatrique progressaient en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic. Les auteurs ont administré différentes épreuves cognitives à des survivants de leucémie à trois temps différents : à la fin des traitements, 5 ans après la fin des traitements et 17 ans après la fin des traitements. Ils ont étudié des individus ayant reçu un traitement de radiation crânienne ainsi que des individus ayant reçu uniquement des traitements de chimiothérapie. Chez les survivants ayant reçu de la radiation crânienne, un déclin de la performance des participants en fonction du temps depuis le diagnostic a été découvert sur les plans de la compréhension verbale (perte de 5 points standard entre la première et la dernière évaluation) et du raisonnement perceptif (perte de 8 points standard entre la première et la dernière évaluation). Pour les individus ayant été traités avec de la chimiothérapie uniquement, un déclin de la performance a été observé sur le plan de la compréhension verbale uniquement (perte de 8 points standard entre la première et la dernière évaluation). Dans tous les cas, ces résultats prouvent que les difficultés neurocognitives chez les survivants de la LLA pédiatrique apparaissent plusieurs années après la fin des traitements. Elles peuvent même s'exacerber avec le temps. L'apparition de difficultés neurocognitives à long terme s'explique par les dommages à la matière blanche corticale et sous-corticale qui, eux aussi, apparaissent de façon graduelle (Anderson & Kunin-Batson, 2009). Bien que les atteintes soient plus marquées chez les individus ayant reçu de la radiation crânienne, des déficits existent aussi chez les individus traités avec de la chimiothérapie uniquement.

ATTEINTES NEUROANATOMIQUES

Comme discuté, certains agents utilisés pour le traitement de la LLA pédiatrique ont des propriétés neurotoxiques connues, notamment le méthotrexate. Conséquemment, les agents neurotoxiques administrés aux patients atteints de la LLA pendant l'enfance peuvent interférer avec le développement normal du cerveau et provoquer des atteintes visibles sur le plan structurel, principalement à la substance blanche, mais également à la substance grise du cerveau.

Substance grise

Sur le plan de la substance grise, les régions atteintes les plus fréquemment rapportées incluent l'hippocampe (Genshaft *et al.*, 2013; Zeller *et al.*, 2013), le thalamus (Genshaft *et al.*, 2013; Porto *et al.*, 2008; Zeller *et al.*, 2013), le noyau caudé (Porto *et al.*, 2008; Zeller *et al.*, 2013), le noyau accumbens (Genshaft *et al.*, 2013), l'amygdale (Genshaft *et al.*, 2013; Zeller *et al.*, 2013), le précuneus (Genshaft *et al.*, 2013), le gyrus frontal supérieur (Porto *et al.*, 2008), le gyrus temporal supérieur (Porto *et al.*, 2008) et le gyrus lingual (Genshaft *et al.*, 2013). Plusieurs études ont effectivement démontré que les survivants de LLA présenteraient un volume réduit de la matière grise ou une surface corticale réduite dans ces régions par rapport aux individus n'ayant aucun historique de traitement de cancer (Tamnes *et al.*, 2015). Une surface corticale réduite du gyrus supérieur frontal chez cette population a été associée aux difficultés des fonctions exécutives, notamment des difficultés de contrôle émotionnel et d'autorégulation (Tamnes *et al.*, 2015). En outre, une réduction du volume de matière grise dans l'hippocampe a été liée aux difficultés observées en mémoire de figures (Genshaft *et al.*, 2013).

Substance blanche

La substance blanche du cerveau semble être particulièrement vulnérable à l'introduction de certains agents de traitement. Effectivement, les études à ce jour démontrent que le développement de la substance blanche, se traduisant par la myélinisation des axones, est un processus lent qui s'opère jusqu'à l'âge adulte. De plus, le développement de diverses habiletés cognitives, qui nécessitent généralement un réseau de régions cérébrales, est corrélé au développement de la substance blanche (Nagy, Westerberg, & Klingberg, 2004). L'administration de substances neurotoxiques pendant l'enfance pourrait donc être nuisible au développement adéquat de la substance blanche chez les individus recevant de la chimiothérapie comme lors du traitement de la LLA et ainsi engendrer l'apparition de différentes atteintes fonctionnelles.

Parmi les dommages à long terme observés chez les survivants de la LLA pédiatrique, plusieurs études rapportent des volumes réduits de la substance blanche dans les lobes frontaux, notamment le gyrus médian droit et le gyrus supérieur gauche, mais également dans les lobes pariétaux et temporaux (Edelmann *et al.*, 2014). Sur le plan microstructural, les principaux réseaux de fibres atteints semblent être le cingulum, le faisceau longitudinal supérieur (FLS), le faisceau longitudinal inférieur (FLI) et le faisceau unciné (Carey *et al.*, 2008; Edelmann *et al.*, 2014; Schuitema *et al.*, 2013). La plupart des études rapportent une réduction de l'anisotropie fractionnelle (FA), une mesure de la microstructure de la substance blanche, dans ces réseaux de fibres chez

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

les survivants d'un cancer pédiatrique par rapport aux adultes en santé (Dellani *et al.*, 2008; Khong *et al.*, 2006; Porto *et al.*, 2008; Schuitema *et al.*, 2013). Malgré la découverte de volumes réduits de matière blanche dans les lobes frontaux, pariétaux et temporaux, quelques études ont souligné une augmentation de la FA chez les survivants de la LLA par rapport aux individus sains dans certains réseaux de matière blanche, comme le faisceau fronto-occipital supérieur, la capsule interne et externe, le faisceau longitudinal supérieur, le cingulum, le faisceau unciné et le stratum sagittal (Edelmann *et al.*, 2014). Les résultats contradictoires sont encore peu expliqués. Des études combinant les facteurs médicaux, démographiques et techniques pouvant expliquer la divergence des résultats devront être effectuées (Edelmann *et al.*, 2014)

À ce jour, peu d'études ont réussi à mettre en lumière un lien entre les déficits cognitifs et les atteintes de la substance blanche observées chez les survivants de LLA pédiatrique. Les études existantes montrent que les réductions de volume de la substance blanche sont, entre autres, liées à de plus grandes difficultés attentionnelles et à des difficultés scolaires, notamment en lecture, en orthographe et en mathématiques (Carey *et al.*, 2008; Edelmann *et al.*, 2014; Reddick *et al.*, 2006). Il a également été démontré que le volume de matière blanche dans les lobes frontaux, pariétaux et temporaux était lié à la performance en mémoire (Edelmann *et al.*, 2014). Sur le plan de la microstructure de la substance blanche, une réduction de FA dans le corps calleux, le cingulum, le FLS, le FLI et le faisceau fronto-occipital inférieur a été liée à un niveau de déficit plus élevé sur le plan des fonctions exécutives, du contrôle visuomoteur, du traitement visuospatial et de l'attention soutenue (Schuitema *et al.*, 2013). La FA dans le FLS et le faisceau unciné ont été liés à la mémoire sélective visuelle, une mesure de mémoire à court terme et d'apprentissage (Edelmann *et al.*, 2014). Il est cependant important de mentionner que les corrélations trouvées entre les déficits cognitifs et les atteintes de la substance blanche chez les survivants de LLA sont souvent limitées en raison de la complexité des tâches neurocognitives utilisées (implication de plusieurs fonctions cognitives dans une même tâche) et des nombreuses régions cérébrales étudiées. Lorsqu'un lien est trouvé entre une réduction de la matière blanche et une atteinte cognitive particulière, il est ainsi difficile de déterminer si la corrélation est spécifique.

Apparition lente des altérations de la matière blanche

Comme la majorité des études rapportent des dommages observables à la matière blanche cérébrale plusieurs années après la fin des traitements, certains auteurs ont postulé que les changements structurels induits par les traitements contre la LLA s'opèrent de façon très lente. Effectivement, les atteintes de la substance blanche seraient plus prononcées chez les survivants de la LLA, de nombreuses années après

la fin des traitements en comparaison avec quelques mois ou quelques années après la fin des traitements (Dellani *et al.*, 2008). Pour confirmer cette hypothèse, une étude a été menée avec des rats. Un traitement de radiation crânienne leur a été administré : une réduction graduelle de la FA à différents temps de mesure après l'administration des traitements a été observée. La différence de FA entre le groupe de rats ayant reçu la radiation et le groupe contrôle était maximale au dernier temps de mesure, soit 48 semaines après l'administration des traitements (Wang, Qiu, Leung, Lau, & Khong, 2009).

Deux principales hypothèses ont été émises pour expliquer l'apparition lente d'atteintes à la substance blanche après un traitement contre le cancer. La première est l'hypothèse gliale. Selon cette hypothèse, la démyélinisation progressive et la nécrose de la matière blanche observées chez les survivants de la LLA seraient causées par une perte graduelle des oligodendrocytes ou de leur précurseur, les cellules progénitrices, après la fin des traitements (Dietrich, Monje, Wefel, & Meyers, 2008; Kaiser, Bledowski, & Dietrich, 2014; Kim, Brown, Jenrow, & Ryu, 2008; Seigers & Fardell, 2011; Wang *et al.*, 2009; pour une revue de littérature, voir Monje & Dietrich, 2012). Cette perte des cellules progénitrices affecterait la neurogenèse, principalement dans l'hippocampe (Monje & Palmer, 2003). La deuxième est l'hypothèse vasculaire. Selon celle-ci, des dommages à la vascularisation engendrés par les traitements causeraient une perméabilité augmentée, une perturbation de la barrière hématoencéphalique et de l'œdème. (Reddick *et al.*, 2006 ; Wang *et al.*, 2009). Les atteintes vasculaires peuvent affecter l'endothélium et ainsi, modifier l'environnement permettant aux cellules souches de se différencier (Monje, Mizumatsu, Fike, & Palmer, 2002). Certains auteurs stipulent également que les atteintes vasculaires sont des réactions inflammatoires en réponse aux atteintes de l'endothélium (Abayomi, 2002). De plus, les réactions inflammatoires déclenchaient un stress oxydatif qui affecterait les tissus cérébraux (Kim, Brown, Jenrow, & Ryu, 2008). Ces mécanismes engendreraient une nécrose graduelle de la matière blanche cérébrale ultérieurement aux traitements.

FACTEURS PRÉDISPOSANT À L'APPARITION DE DIFFICULTÉS COGNITIVES ET D'ATTEINTES NEUROANATOMIQUES

De nombreux chercheurs se sont penchés sur les facteurs pouvant augmenter les probabilités d'apparition de difficultés neurocognitives à long terme chez les survivants de LLA pédiatrique.

Genre

Plusieurs auteurs ont montré que les filles survivantes de la LLA performaient moins bien que les garçons à diverses épreuves cognitives

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

évaluant le contrôle visuomoteur et le rendement intellectuel global (Buizer *et al.*, 2005; Krull *et al.*, 2013; Rodgers *et al.*, 2003; von der Weid *et al.*, 2003). Les filles présenteraient également des atteintes plus marquées sur les plans de la mémoire à court terme (Waber *et al.*, 1990) et sur certains indices attentionnels, comme l'absence de distractibilité (Freedom from Distractibility) (Brown *et al.*, 1998; Jain, Brouwers, Okcu, & Krull, 2009). De plus, certains autres auteurs ont montré que les filles seraient plus susceptibles de présenter des atteintes de la substance blanche cérébrale (Reddick *et al.*, 2014). La principale hypothèse qui a été avancée pour expliquer la différence entre les filles et les garçons est liée à la maturation cérébrale. Selon les régions cérébrales, l'augmentation de la matière blanche pendant l'enfance et l'adolescence n'est pas complètement identique chez les filles et les garçons : les filles atteignent habituellement la maturité de la matière blanche plus tôt que les garçons (Koolschijn & Cron, 2013; Wang *et al.*, 2012). Cette différence dans le processus de maturation de la matière blanche cérébrale rendrait les filles plus vulnérables aux effets neurotoxiques des traitements de la LLA (Buizer, de Sonnevile, & Veerman, 2009). Certains auteurs ont également postulé que des facteurs endocriniens pourraient interagir avec les agents de chimiothérapie et la radiation crânienne dans le développement des structures corticales et que les hormones féminines seraient plus susceptibles de provoquer des anomalies que les hormones masculines (Waber, Tarbell, & Kahn, 1992). Une troisième hypothèse postule que le mode de fonctionnement global du cerveau pourrait aussi expliquer les différences entre les sexes. Par exemple, des différences entre les hommes et les femmes ont été observées dans l'amygdale, l'hippocampe et la matière grise en général (Armstrong, Sklar, Hudson, & Robison, 2007). Encore ici toutefois, bien que les hypothèses divergent sur les causes du phénomène, il reste que les chercheurs s'entendent pour dire que les filles sont plus à risque.

Âge au diagnostic

L'âge au diagnostic, indépendamment du traitement administré, soit uniquement de la chimiothérapie ou de la radiation crânienne jumelée à la chimiothérapie (Buizer *et al.*, 2009), est également un facteur majeur pouvant entraîner des difficultés neurocognitives à long terme chez les survivants de la LLA pédiatrique. Plus un individu est traité en bas âge, plus les risques sont élevés qu'il présente au moins une difficulté cognitive, et ce, même de nombreuses années après la rémission (Buizer *et al.*, 2005; von der Weid *et al.*, 2003; Rodgers *et al.*, 2003). Plus précisément, les individus diagnostiqués très jeunes seraient significativement plus susceptibles de présenter des difficultés neurocognitives plus tard (Campbell *et al.*, 2006). Certaines études rapportent que les déficits seraient plus marqués chez les enfants diagnostiqués avant 5 ans (Buizer, De Sonnevile, Njiokiktjien, & Veerman, 2005; Lockwood, Bell, &

Colegrove, 1999; Schatz, Kramer, Ablin, & Matthay, 2004), tandis que d'autres études stipulent qu'il y aurait plus de difficultés neurocognitives chez les enfants diagnostiqués avant 3 ans (Waber *et al.*, 2001). Les enfants en très bas âge lors du diagnostic seraient plus à risque de développer des déficits cognitifs en raison de l'immaturité de leur cerveau au moment des traitements. Effectivement, des structures cérébrales moins matures seraient largement plus vulnérables aux agents neurotoxiques, ce qui entraînerait des dommages plus importants.

Génétique

Plusieurs auteurs ont également tenté d'étudier le rôle de certains gènes dans la probabilité d'apparition de difficultés neurocognitives chez les survivants de la leucémie. Les recherches se sont penchées sur certains polymorphismes génétiques spécifiques qui pourraient influencer la toxicité induite par les traitements et les déficits cognitifs dans cette population (Cole *et al.*, 2015). Les variantes génétiques de la voie de l'homocystéine ont entre autres été étudiées. Effectivement, il est connu que le méthotrexate perturbe la méthylation de l'homocystéine. Or, une perturbation dans le taux d'homocystéine peut affecter le développement neurologique et les fonctions cognitives (Lipton *et al.*, 1997). Les principaux polymorphismes associés à l'homocystéine qui constituent des facteurs de risque à l'apparition de déficits cognitifs chez les survivants de LLA sont des polymorphismes de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (NOS3), d'un transporteur de la prostaglandine (SLCO2A1), de la méthionine synthase (MS) et de l'enzyme 5,10-méthylénétetrahydrofolate réductase (MTHFR). Certains régulateurs du stress oxydatif engendré par les traitements de chimiothérapie, comme le glutathion S-transférase (GST) seraient également des facteurs de risque à l'apparition de difficultés cognitives à long terme chez les survivants de LLA.

Concernant le gène NOS3, le polymorphisme 894T amène une substitution de l'acide aminé GI298Asp, ce qui cause une activité réduite de NOS3. Le génotype 894TT, avec une activité réduite de NOS3 combiné avec des traitements de radiation crânienne serait associé à un rendement intellectuel plus faible chez les survivants de LLA (Cole *et al.*, 2015; Krajinovic *et al.*, 2005). Plus spécifiquement, le polymorphisme de NOS3 serait associé à des résultats plus faibles au QI global et aux sous-tests vocabulaires et Matrices de la Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (Cole *et al.*, 2015). Le polymorphisme associé à la variante allèle G dans le gène SCLO2A1 serait quant à lui un facteur de risque pour l'obtention de scores plus faibles au QI global et au sous-test séquences de chiffres de la WASI (Cole *et al.*, 2015). Le génotype A1298C du polymorphisme MTHFR a été lié à des symptômes d'inattention chez les survivants de LLA (Krull *et al.*, 2008). Le polymorphisme A2756G du gène MS a également été lié à des déficits attentionnels, soit à des capacités

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

attentionnelles et une vitesse de réponse réduites (Krull, Bhojwani *et al.*, 2013). En dernier lieu, les polymorphismes dans le gène GSTP1 et dans le gène GSTM1 génotype nul associés à la diminution de l'activité GST ont été liés à des capacités attentionnelles réduites. Les polymorphismes GSTT1 génotype nul et GSTP1 étaient quant à eux reliés à des variations de performance pendant une tâche d'attention soutenue (Krull, Bhojwani *et al.*, 2013). Il est important de noter que les recherches sur l'influence de la génétique sont relativement récentes. De nouveaux polymorphismes seront très probablement liés à l'apparition d'autres atteintes cognitives chez les survivants de LLA pendant les prochaines années, suite au développement de la recherche en génétique du cancer de type LLA, un champ de recherche encore relativement jeune.

Traitements

Radiation crânienne

Au cours des années 1960, l'introduction de la radiation crânienne pour traiter la LLA pédiatrique a contribué à l'amélioration du taux de survie, passant de moins de 20 % à environ 75 %-85 % aujourd'hui (Pui & Evans, 2006). Les doses données variaient habituellement entre 18 et 24 Gy (von der Weid, 2003). Toutefois, il a ensuite été démontré que la radiation crânienne était significativement reliée à la neurotoxicité et à l'apparition de séquelles neurocognitives (Lofstad *et al.*, 2009). De grandes doses de radiation crânienne (24 Gy) sont associées à des performances cognitives inférieures, mais des doses plus faibles (18 Gy) sont également liées à différentes atteintes cognitives (Jankovic *et al.*, 1994). Depuis plusieurs années maintenant, les indications de radiation crânienne sont limitées à des indications très précises (atteinte du système nerveux central, patient à très haut risque de rechute) et la dose a été réduite, variant entre 12-18Gy selon les protocoles. Le traitement du système nerveux central comprend maintenant de la chimiothérapie traversant la barrière leptoméningée (haute dose de méthotrexate) et des traitements de chimiothérapie par voir intrathécale (Krull *et al.*, 2013; Pui *et al.*, 2008).

Chimiothérapie

En raison des effets néfastes largement répertoriés de la radiation crânienne, la plupart des traitements contemporains de la LLA privilégient l'administration de traitements de chimiothérapie uniquement. Une méta-analyse récente a regroupé les résultats de 10 études portant sur les effets de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives, pour un total de 509 survivants de leucémie et 555 participants contrôles (Iyer *et al.*, 2015). Les résultats de ces études combinées montrent une baisse du rendement intellectuel global (0,5 écart-type) chez les survivants de la LLA traités sans radiation crânienne, par rapport aux sujets contrôles. La vitesse de traitement de l'information ainsi que la mémoire de travail étaient

également affectées, environ 0,5 écart-type sous la norme. En outre, la dextérité fine était atteinte. Les survivants de la LLA avaient une performance de 0,69 écart-type sous la norme. Certains auteurs ont cherché à comprendre les effets spécifiques de certains agents de chimiothérapie, comme le méthotrexate et les corticostéroïdes, sur l'apparition de difficultés neurocognitives et d'atteintes neuroanatomiques.

Méthotrexate. Le méthotrexate est un agent de chimiothérapie largement utilisé dans le traitement de la LLA pédiatrique. Le méthotrexate peut être administré de différentes façons : par intraveineuse, intrathécale et per os (Cheung & Krull, 2015). Des études démontrent que les patients exposés à une administration à haute dose ont une performance plus faible sur le plan du rendement intellectuel global (Halsey *et al.*, 2011). Il a également été associé à des difficultés en vitesse de traitement (Aukema *et al.*, 2009; Krull *et al.*, 2013), en vitesse motrice (Aukema *et al.*, 2009) et dans certains aspects de l'attention, notamment la distractibilité (Krawczuk-Rybak *et al.*, 2012). Le méthotrexate est également un agent hautement neurotoxique. Des études effectuées *in vitro* (Gilbert, Harding, & Grossman, 1989) et chez l'humain (Jaffe, Takaue, Anzai, & Robertson, 1985) ont démontré que le méthotrexate était directement toxique pour les tissus neuronaux et qu'il pouvait engendrer des anomalies neurologiques transitoires. Plus spécifiquement, plusieurs études démontrent qu'il peut engendrer une altération structurelle de la matière blanche cérébrale appelée leuco-encéphalopathie, causant des dommages à la myéline (Reddick *et al.*, 2005 ; Rubnitz *et al.*, 1998; Salkade *et al.*, 2012). La leuco-encéphalopathie se manifesterait chez environ 16 % à 78 % des enfants atteints de la LLA. La probabilité d'atteintes liées à la neurotoxicité induite par le méthotrexate dépendrait des doses individuelles reçues ainsi que de l'exposition cumulative à des doses élevées (Reddick *et al.*, 2005; pour une revue de littérature, voir Cole & Kamen, 2006).

Corticostéroïdes. Les corticostéroïdes les plus souvent administrés dans le traitement de la LLA pédiatrique sont le dexamethasone et le prednisone. Suite à l'exposition au dexamethasone, des études montrent que les survivants de la LLA présenteraient des difficultés sur le plan de la mémoire à court terme (Edelmann *et al.*, 2013), de la mémoire à long terme (Edelmann *et al.*, 2013), du vocabulaire (Edelmann *et al.*, 2013), de l'attention (Krull *et al.*, 2013), des fonctions exécutives en général (Krull *et al.*, 2013) et de la lecture et des mathématiques (Edelmann *et al.*, 2013; Waber *et al.*, 2001). Une étude menée par Kadan-Lottick *et al.* (2009), comparant les résultats d'individus ayant été traités avec de la dexamethasone ou de la prednisone, n'a pas identifié de différence entre les groupes sur le plan de la performance cognitive globale et scolaire. La seule différence trouvée concernait la performance en lecture de mots, où les individus ayant reçu du dexamethasone ont obtenu des scores

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

inférieurs de 0,33 écart-type par rapport aux individus n'en ayant pas reçus. De plus, une revue systématique de la littérature menée par Warris *et al.* (2014) n'a pas décelé de différence entre le prednisone et le dexamethasone dans les domaines psychologiques et neuropsychologiques. Ces résultats suggèrent que les effets neuropsychologiques du prednisone sont similaires à ceux de la dexamethasone. Cependant, Waber *et al.* (2000) ont effectué la même comparaison et leurs résultats démontrent que les enfants ayant été traités avec le protocole de Boston 91-01 dont le traitement incluait la dexamethasone, ont moins bien performé à diverses tâches cognitives que les enfants ayant reçu de la prednisone, soit en compréhension de lecture, en arithmétique, en mémoire de travail et à la Figure Complex de Rey-Osterrieth. De plus, Edelmann *et al.* (2013) ont démontré que les individus traités avec la dexamethasone présentaient des scores plus faibles que les individus traités avec la prednisone dans plusieurs mesures de la mémoire, comme la mémoire d'histoires et la reconnaissance de mots. Des recherches supplémentaires sont ainsi nécessaires pour comprendre la disparité des effets entre le prednisone et la dexamethasone.

Le méthotrexate et les corticostéroïdes sont habituellement administrés conjointement. Ainsi, bien que les effets de chaque agent de traitement aient été étudiés séparément en recherche, il est important de noter qu'ils interagissent ensemble (Inaba *et al.*, 2013). De plus, une certaine variabilité pharmacogénomique existe pour ces deux médicaments (Ansari & Krajinovic, 2007; Krajinovic & Moghrabi, 2004). Les résultats des études doivent donc être interprétés avec précaution.

Tous les facteurs présentés plus haut expliquent en partie l'apparition de la majorité des déficits cognitifs observés chez les survivants de LLA. Ils ont tous été associés à une baisse du rendement intellectuel global (Cole *et al.*, 2015; Krull, *et al.*, 2013). Le genre féminin a été lié à des difficultés sur le plan de la réussite scolaire (Krull *et al.*, 2013). Un bas âge au diagnostic serait un facteur de risque au développement de diverses difficultés, notamment en mémoire et dans la réussite scolaire (Kramer *et al.*, 2004; Krull *et al.*, 2013; Waber *et al.*, 2001). Certains polymorphismes génétiques ont été liés à des difficultés attentionnelles (Cole *et al.*, 2015; Krull *et al.*, 2008). Finalement, les traitements de radiation crânienne et de chimiothérapie ont été liés à de nombreuses atteintes cognitives, telles que des difficultés des fonctions exécutives, de la mémoire et de la réussite scolaire (Krull *et al.*, 2013; pour une revue de littérature, voir Cheung & Krull, 2015). Cependant, il est important de noter qu'aucun des facteurs mentionnés plus haut n'a pu expliquer la chute progressive du QI verbal observée à long terme chez les survivants de LLA (Krull, Zhang *et al.*, 2013). Krull, Zhang et collaborateurs (2013) ont stipulé que cette baisse

progressive dans les habiletés verbales pourrait être expliquée par les difficultés attentionnelles, exécutives et de mémoire dans cette population.

CONCLUSION

Le taux de guérison des enfants atteints de la LLA est de plus de 80 %. Par contre, l'effet bénéfique des traitements reçus pour guérir la maladie est malheureusement contrecarré par diverses séquelles médicales à long terme. Effectivement, les agents de traitements donnés pour combattre la LLA sont agressifs et interfèrent avec le développement normal de l'enfant. Les sphères cognitives atteintes sont maintenant bien répertoriées et de récentes études ont révélé des atteintes corticales sur les plans de la matière blanche et de la matière grise cérébrale. Il a été postulé que ces atteintes pouvaient être responsables des difficultés neurocognitives observées chez les survivants de la LLA pédiatrique. Une connaissance approfondie des difficultés cognitives vécues par les survivants de la LLA ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à l'apparition de telles difficultés permettront de mettre en place des programmes de prévention ainsi que des programmes d'intervention efficaces pour cette population. Dans les prochaines années par exemple, des entraînements cognitifs efficaces (Söderqvist & Nudley, 2015) pourraient être mis à la disposition des enfants en traitement, dans le but de prévenir les déficits cognitifs à long terme. Plusieurs études rapportent d'ailleurs qu'ils affectent particulièrement la qualité de vie des survivants de LLA (Kunin-Batson, Kadan-Lottick, & Neglia, 2014; Reinfjell, Lofstad, Veenstra, Vikan, & Diseth, 2007). Des interventions doivent donc être mises en place rapidement pour favoriser un développement cognitif adéquat dans cette population. La mise en place de mesures permettant de prévenir les difficultés neurocognitives aura comme effet d'améliorer significativement la qualité de vie des survivants de LLA pédiatrique.

De plus, les nouvelles avenues de recherche doivent être exploitées. Les recherches sur la génétique sont très prometteuses. En déterminant les polymorphismes de gènes associés à des difficultés cognitives spécifiques, il sera possible d'administrer des traitements individualisés pour chaque individu. Effectivement, à partir de la connaissance du bagage génétique de chaque enfant, le protocole de traitement pourra être adapté de façon à réduire la probabilité d'apparition de difficultés cognitives significatives, toujours dans l'optique de favoriser une bonne qualité de vie chez les personnes ayant eu une LLA.

RÉFÉRENCES

- Abayomi, O. (2002). Pathogenesis of cognitive decline following therapeutic irradiation for head and neck tumors. *Acta Oncologica*, 41(4), 346-351.

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

- Anderson, F. S., & Junin, Batson, A. S. (2009). Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: the past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatric blood & Cancer*, 52(2), 159-164.
- Ansari, M. & Krajinovic, M. (2007). Pharmacogenomics in cancer treatment defining genetic bases for inter-individual differences in responses to chemotherapy. *Current Opinion in Pediatrics*, 19(1), 15-22.
- Armstrong, G., Sklar, C., Hudson, M., & Robison, L. (2007). Long-term health status among survivors of childhood cancer: does sex matter? *Journal of Clinical Oncology*, 25(28), 4477-4489.
- Ashford, J., Schoffstall, C., Reddick, W. E., Leone, C., Lanningham, F. H., Glass, J. O., ... & Conklin, H. M. (2010). Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 116(19), 4638-4645.
- Aukema, E., Caan, M. W. A., Oudhuis, N., Majolie, C., Vos, F., Reneman, L., ... Schouten-van Meeteren, A. (2009). White matter fractional anisotropy correlates with speed of processing and motor speed in young childhood cancer survivors. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 74(3), 837-843.
- Brown, R. T., Madan-Swain, A., Walco, G. A., Cherrick, I., Ievers, C. E., Conte, P. M., ... Lauer, S. J. (1998). Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *J. Pediatr. Psychol*, 23(5), 333-340.
- Buizer, A., De Sonneville, L., van den Heuvel-Eibrink, M., Mjioktjien, C., & Veerman, A. (2005). Visuomotor control in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 554-565.
- Buizer, A., de Sonneville, L., & Veerman, A. (2009). Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: A critical review of the literature. *Pediatric Blood and Cancer*, 52(4), 447-454.
- Campbell, L. K., Scaduto, M., Sharp, W., Dufton, L., Van Slyke, D., Whitlock, J. A., & Compas, B. (2007). A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatric Blood Cancer*, 49, 65-73.
- Carey, M., Haut, M., Reminger, S., Hutter, J., Theilmann, R., & Kaemingk, K. (2008). Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia survivors: a voxel-based morphometry study. *AJNR*, 29, 792-798.
- Cheung, Y., & Krull, K. (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 53, 108-120.
- Cole, P., & Kamen, P. (2006). Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Mental Retardation and Developmental Disabilities*, 12, 174-183.
- Conklin, H. M., Krull, K. R., Reddick, W. E., Pei, D., Cheng, C., & Pui, C. H. (2012). Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(18), 1386-1395.
- Daams, M., Schuitema, I., van Dijk, B., van Dulmen-den Broeder, E., Veerman, A., & van den Bos, C., ... (2012). Long-term effects of cranial irradiation and intrathecal chemotherapy in treatment of childhood leukemia: a MEG study of power spectrum and correlated cognitive dysfunction. *BMC Neurology*, 12(84), 1-10.
- Dellani, P. R., Eder, S., Gawehn, J., Vučurević, G., Fellgiebel, A., Müller, M. J., ... & Gutjahr, P. (2008). Late structural alterations of cerebral white matter in long-term survivors of childhood leukemia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 27(6), 1250-1255.
- Dietrich, J., Monje, M., Wefel, J., & Meyer, C. (2008). Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *The Oncologist*, 13(12), 1285-1295.
- Edelmann, M., Krull, K., Liu, W., Glass, J. O., Ji, Q., Ogg, R., ... Reddick, W. E. (2014). Diffusion tensor imaging and neurocognition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Brain*, 137, 2973-2983.

- Edelmann, M., Ogg, R., Scoggins, M., Brinkman, T., Sabin, N., Pui, C. H., ... Krull, K. (2013). Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the SJLIFE cohort. *Pediatric Blood and Cancer*, 60(11), 1178-1184.
- ElAlfy, M., Ragab, I., Azab, I., Amin, S., & Abdel-Mahuid, M. (2014). Neurocognitive outcome and white matter anisotropy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated with different protocols. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31, 194-204.
- Genschaff, M., Huebner, T., Plessow, F., Ikonomidou, V., Abolmaali, N., Krone, F., ... Smolka, M. (2013). Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function. *PLoS one*, 8(11), 1-9.
- Gilbert, M., Harding, B., & Grossman, S. (1989). Methotrexate neurotoxicity: In vitro studies using cerebellar explants from rats. *Cancer Research*, 49(9), 2502-2505.
- Halsey, C., Buck, G., Richards, S., Vargha-Khadem, F., Hill, F., & Gibso, B. (2011). The impact of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients: results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. *Journal of Hematology & Oncology*, 4(42), 1-12.
- Harshmann, L., Barron, S., Button, A., Smith, B., Link, B., Lynch, C., & Denburg, N. (2012). Population based exploration of academic achievement outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of Pediatric Psychology*, 37(4), 458-466.
- Hudson, M., Ness, K., Gurney, J., Mulrooney, D., Krull, K., Green, D., ... Robison, L. (2013). Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*, 309(22), 2371-2382.
- Hunger, S. P., Lu, X., Meenakshi, D., Camitta, B., Gaynon, P., Winick, N., & Carroll, W. (2012). Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(14), 1663-1669.
- Inaba, H., Greaves, M., & Mullighan CG. (2013) Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 381(9881), 1943-1955.
- Iyer, Balsamo, Bracken, & Kadan-Lottick, N. (2015). Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*, 126(3), 346,353.
- Jaffe, N., Takaue, Y., Anzai, T., & Robertson, R. (1985). Transient neurologic disturbances induced by high-dose methotrexate treatment. *Cancer*, 56(6), 1356-1360.
- Jain, N., Brouwers, P., Okcu, M. F., Cirino, P. T., & Krull, K. R. (2009). Sex-specific attention problems in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 115(18), 4238-4245.
- Jankovic, M., Masera, G., Brouwers, P., Valsecchi, M., Veldhuizen, A., Kingma, A., ... Masera, G. (1994). Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 344(8917), 224-227.
- Janzen, L., & Spiegler, B. (2008). Neurodevelopmental sequelae of pediatric acute lymphoblastic leukemia and its treatment. *Developmental Disabilities*, 14, 185-195.
- Kadan-Lottick, N., Brouwers, P., Breiger, D., Kaleita, T., Dziura, J., Liu, H., ... Neglia, J. (2009). A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Journal*, 114(9), 1746-1752.
- Kaatsch, P. (2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 36(4), 277-285.
- Kaemingk, K., Carey, M., Moore, I., Herzer, M., & Hutter, J. (2004). Math Weaknesses in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Compared to Healthy Children. *Child Neuropsychology*, 10(1), 14-23.
- Kaiser, J., Bledowski, C., & Dietrich, J. (2014). Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*, 54, 33-50.
- Khong, P. L., Leung, L. H., Fung, A. S., Fong, D. Y., Qiu, D., Kwong, D. L., ... & Chan, G. C. (2006). White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *Journal of Clinical Oncology*, 24(6), 884-890.

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

- Kim, J., Brown, S., Jenrow, K., & Ryu, K. (2008). Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. *Journal of Neuro-Oncology*, 87(3), 279-286.
- Kingma, A., van Dommelen, R., Mooyaart, E., Wilmink, J., Deelman, B., & Kamps, W. (2001). Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *The Journal of Pediatrics*, 139(3), 413-420.
- Kingma, A., Van Dommelen, R. I., Mooyaart, E. L., Wilmink, J. T., Deelman, B. G., & Kamps, W. A. (2002). No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: a prospective longitudinal study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 24(2), 106-114.
- Koolschijn, P., & Cron, E. (2013). Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 5, 106-118.
- Krajinovic, M., & Moghrabi, A. (2004). Pharmacogenetics of methotrexate. *Pharmacogenomics*, 5(7), 819-834.
- Krajinovic, M., Robaey, P., Chiasson, S., Lemieux-Blanchard, E., Rouillard, M., Primeau, M., ... Moghrabi, A. (2005). Polymorphisms of genes controlling homocysteine levels and IQ score following the treatment for childhood ALL. *Pharmacogenomics*, 6(3), 293-302.
- Krawczuk-Rybak, M., Grabowska, A., Protas, P., Muszynska-Roslan, K., Holownia, A., & Braszko, J. (2012). Intellectual functioning of childhood leukemia survivors - relation to Tau protein - a marker of white matter injury. *Advances in Medical Sciences*, 57(2), 266-272.
- Krull, K. R., Bhojwani, D., Conklin, H. M., Pei, D., Cheng, C., Reddick, W. E., ... Pui, C. H. (2013). Genetic mediators of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* doi:JCO.2012.46.7944
- Krull, K., Brinkman, T., Li, C., Armstrong, G., Ness, K., Srivastava, D., & Hudson, M. (2013). Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the st jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(35), 4407-4415.
- Krull, K. R., Brouwers, P., Jain, N., Zhang, L., Bomgaars, L., Dreyer, Z., ... Okcu, M. F. (2008). Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. *J Pediatr*, 152(1), 101-105.
- Krull, K., Okcu, F., Potter, B., Jain, N., Dreyer, Z., Kamdar, K., & Brouwers, P. (2008). Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer long-term survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(25), 4138-4143.
- Krull, K. R., Zhang, N., Santucci, A., Srivastava, D. K., Krasin, M. J., Kun, L. E., ... Armstrong, G. T. (2013). Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood*, 122(4), 550-553.
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, 23, 692-699.
- Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., Hertzberg, H., Beck, J., & Meier, W. (2002). CNS late-effects after all therapy in childhood. part iii: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood all: impairments of concentration, attention, and memory. *Medical and Pediatric Oncology*, 38(5), 320-328.
- Lipton, S., Kim, W., Choi, Y., Kumar, S., D'Emilia, D., Rayudu, P., ... Stamler, J. (1997). Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-d-aspartate receptor *PNAS*, 94(11), 5923-5928.
- Lockwood, K. A., Bell, T. S., & Colegrove, R. W. (1999). Long-term effects of cranial radiation therapy on attention functioning in survivors of childhood leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 24(1), 55-66.
- Lofstad, G. E., Reinfjell, T., Hestad, K., & Diseth, T. (2009). Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *Acta Paediatrica*, 98, 180-186.
- Lorenzi, M., McMillan, A., Siegel, L., Zumbo, B., Glickman, V., Spinelli, J., ... McBride, M. (2009). Educational outcomes among survivors of childhood cancer in British Columbia, Canada. *Cancer*, 115(10), 2234-2245.

- Mennes, M., Stiers, P., Vandenbussche, E., Vercruyse, G., Uyttebroeck, A., De Meyer, G., & Van Gool, S. (2005). Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatric Blood and Cancer*, 44, 479-486.
- Mitby, P., Robison, L., Whitton, J., Zevon, M., Gibbs, I., Tersak, J., ... Mertens, A. (2003). Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer. A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer*, 97(4), 1115-1126.
- Monje, M., & Dietrich, J. (2012). Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult neurogenesis. *Behavioural Brain Research*, 227, 376-379.
- Monje, M., & Palmer, T. (2003). Radiation injury and neurogenesis. *Current Opinion in Neurology*, 16, 129-134.
- Monje, M., Mizumatsu, S., Fike, J., & Palmer, T. (2002). Radiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nature Medicine*, 8(9), 955-962.
- Morioka, S., Morimoto, M., Yamada, K., Hasegawa, T., Morita, T., Moroto, M., ...Hosoi, H. (2013). Effects of chemotherapy on the brain in childhood: diffusion tensor imaging of subtle white matter damage. *Neuroradiology*, 55(10), 1251-1257.
- Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(7), 1227-1233.
- Pääkkö, E., Harila-Saari, A., Vanionpää, L., Himanen, S., Pyhtinen, J., & Lanning, M. (2000). White matter changes on mri during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: correlation with neuropsychological findings. *Medical and Pediatric Oncology*, 35, 456-461.
- Peterson, C., Johnson, C., Ramirez, L., Huestis, S., Pai, A., Demaree, H., & Drotar, D. (2008). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 51, 99-104.
- Précourt, S., Robaeys, P., Lamothe, I., Lassonde, M., Sauerwein, C., & Moghrabi, A. (2002). Verbal cognitive functioning and learning in girls treated for acute lymphoblastic leukemia by chemotherapy with or without cranial irradiation. *Developmental Neuropsychology*, 21(2), 173-195.
- Pui, C. H., & Evans, W. E. (2006). Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 354, 166-178.
- Reddick, W. E., Glass, J. O., Johnson, W., Laningham, F. H., & Pui, C. H. (2009). Voxel-based analysis of t2 hyperintensities in white matter during treatment of childhood leukemia. *AJNR*, 30, 1947-1954.
- Reddick, W. E., Shan, Z., Glass, J. O., Helton, S., Xiong, X., Wu, S., ... Mulhern, R. (2006). Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 106(4), 941-949.
- Reddick, W. E., Taghipour, D. J., Glass, J. O., Ashford, J., Xiong, X., Wu, S., ... Conklin, H. M. (2014). Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr. Blood Cancer*, 61(6), 1074-1079.
- Reinfjell, T., Lofstad, E., Veenstra, M., Vikan, A., & Diseth, T. (2007). Health-related quality of life and intellectual functioning in children in remission from acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatrica*, 96, 1280-1285.
- Rodgers, J., Markus, R., Kearns, P., & Windebank, K. (2003). Attentional ability among survivors of leukaemia treated without cranial irradiation. *Archives of Disease in Childhood*, 88(147-150).
- Rubnitz, J., Relling, M., Harrison, P., Sandlund, J., Ribeiro, R., Rivera, G., ...Pui, C. (1998). Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 12(8), 1176-1181.
- Salkade, P. R., & Lim, T. A. (2012). Methotrexate-induced acute toxic leukoencephalopathy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 8(2), 292.

Déficits cognitifs chez les survivants à long terme de LLA

- Schatz, J., Kramer, J. H., Ablin, A. R., & Matthay, K. K. (2004). Visual attention in long-term survivors of leukemia receiving cranial radiation therapy. *J. Int. Neuropsychol. Soc*, 10(2), 211-220.
- Schuitema, I., Drprez, S., Hecke, W., Daams, M., Uyttebroeck, A., Sunaert, S., ... de Sonneville, L. (2013). Accelerated aging, decreased white matter integrity, and associated neuropsychological dysfunction 25 years after pediatric lymphoid malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 31(27), 3378-3390.
- Seigers, R., & Fardell, J. (2011). Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: A review of rodent research. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 35, 729-741.
- Söderqvist, S., & Nudley, S. (2015) Working memory training is associated with long term attainments in math and reading. *Frontiers in psychology*, 6, 1711
- Spiegler, B., Kennedy, K., Maze, R., Greenberg, M., Weitzman, S., Hitzler, J., & Nathan, P. (2006). Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*, 24(24), 3858-3864.
- Tamnes, C., Zeller, B., Amlien, I., Kanellopoulos, A., Andersson, S., Due-Tonnessen, P., ... Fjell, A. (2015). Cortical surface area and thickness in adult survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 62, 1027-1034.
- von der Weid, N., Hirt, M., Wacker, P., Nenadov Beck, M., Imbach, P., Caflish, U., ... Wagner, H. P. (2003). Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *European Journal of Cancer*, 39, 359-365.
- Waber, D., Carpenteri, S., Klar, N., Silverman, L., Schwenn, M., Hurwitz, C., ... Sallan, S. (2000). Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 22(3), 206-213.
- Waber, D. P., Gioia, G., Paccia, J., Sherman, B., Dinklage, D., Sollee, N., ... Sallan, S. E. (1990). Sex differences in cognitive processing in children treated with CNS prophylaxis for acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Psychol*, 15(1), 105-122.
- Waber, D. P., Shapiro, B. L., Carpenteri, S. C., Gelber, R. D., Zou, G., Dufresne, A., ... Sallan, S. E. (2001). Excellent therapeutic efficacy and minimal late neurotoxicity in children treated with 18 grays of cranial radiation therapy for high-risk acute lymphoblastic leukemia: a 7-year follow-up study of the Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 87-01. *Cancer*, 92(1), 15-22.
- Waber, D., Tarbell, N., & Kahn, C. (1992). The relationship of sex and treatment modality to neuropsychological outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 10(810-817).
- Wang, S., Wu, E. X., Qiu, D., Leung, L. H., Lau, H. F., & Khong, P. L. (2009). Longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study of radiation-induced white matter damage in a rat model. *Cancer Research*, 69(3), 1190-1198.
- Wang, Y., Adamson, C., Yuan, W., Altaye, M., Rajagopal, A., Byars, A., & Holland, S. (2012). Sex differences in white matter development during adolescence: A DTI study. *Brain Research*, 1478, 1-15.
- Marris, L.T., van den Heuvel-Eibrink, MM., den Hoed, MAH., Aarsen, FK., Pieters, R. & van den Akker, ELT. (2014) Does dexamethasone induce more neuropsychological side effects than prednisone in pediatric acute lymphoblastic leukemia? A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(7), 1313-1318
- Zeller, B., Tamnes, C., Kanellopoulos, A., Amlien, I., Andersson, S., Due-Tonnessen, P., ... Ruud, E. (2013). Reduced neuroanatomic volumes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 31(17), 2078-2086.

RÉSUMÉ

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiquée chez l'enfant. Les traitements de radiation crânienne et de chimiothérapie administrés permettent un excellent taux de survie. Cependant, ces traitements causent

divers effets à long terme affectant la qualité de vie des survivants. Cette revue de littérature aborde les effets à long terme des traitements contre la LLA sur le fonctionnement cognitif et les structures cérébrales. Les atteintes de la substance blanche et grise ainsi que les déficits cognitifs fréquents, leur relation avec les agents de traitement et les mécanismes expliquant leur apparition graduelle y sont décrits.

MOTS-CLÉS

leucémie lymphoblastique aiguë, traitements, difficultés neurocognitives, atteintes cérébrales, apparition à long terme

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequently diagnosed cancer in children. Because of the administration of cranial radiation and chemotherapy, survival rate is excellent. However, ALL treatments can cause different long-term side effects, which can affect quality of life in survivors. This review of the literature describes the long-term effects of ALL treatments on cognitive functioning and cerebral structures. White and grey matter damages, frequent cognitive deficits, their relation with treatment agents as well as mechanisms explaining their gradual apparition are discussed.

KEYWORDS

acute lymphoblastic leukemia, treatments, neurocognitive difficulties, cerebral damages, long-term apparition
