



Radiothérapie et cognition dans le modèle préclinique

Etude multiparamétrique des effets de l'irradiation cérébrale
chez le rat : des altérations tissulaires jusqu'aux déficits cognitifs

Elodie Pérès

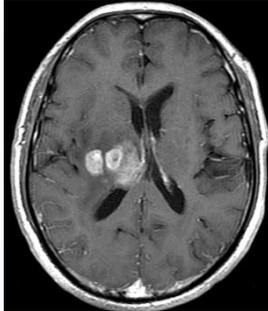
Equipe CERVOxy, Caen (direction : Myriam Bernaudin et Samuel Valable)
Unité ISTCT (direction : Myriam Bernaudin)

peres@cyceron.fr

Contexte

➤ 200 000 patients/an traités par irradiation cérébrale aux USA

Tumeurs primitives du SNC



Glioblastome
30 x 2 Gy (60 Gy/6 semaines)

Métastases cérébrales



15 x 2,5 Gy (37,5 Gy/3 semaines)
10 x 3 Gy (30 Gy/2 semaines)

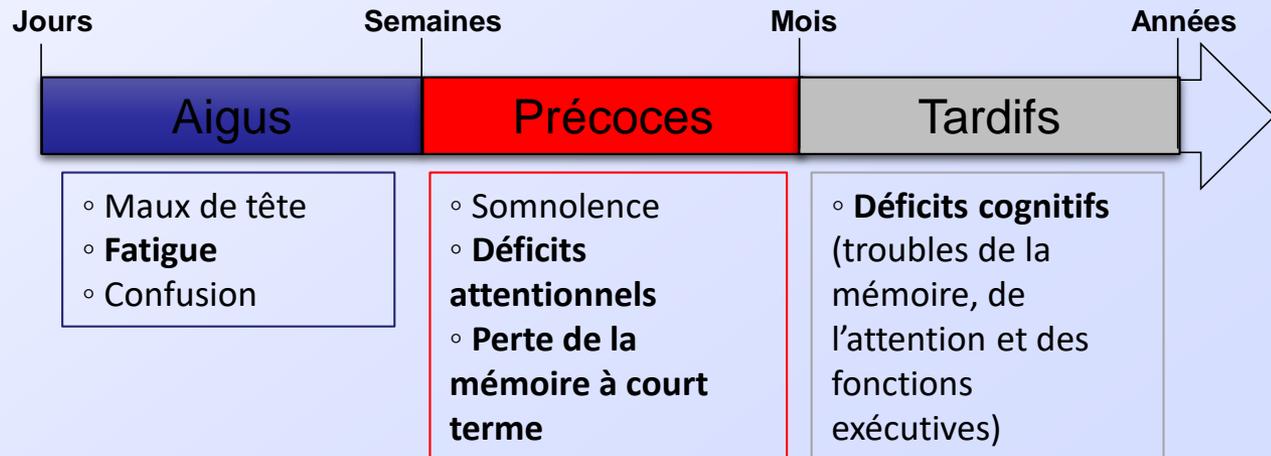


Fractionnement
Doses de 2-3 Gy

➤ WBRT → Atteinte de la **qualité de vie** des patients (QOL)
→ troubles de la **mémoire et des fonctions exécutives** 3 à 4 mois après RT (90% des patients)

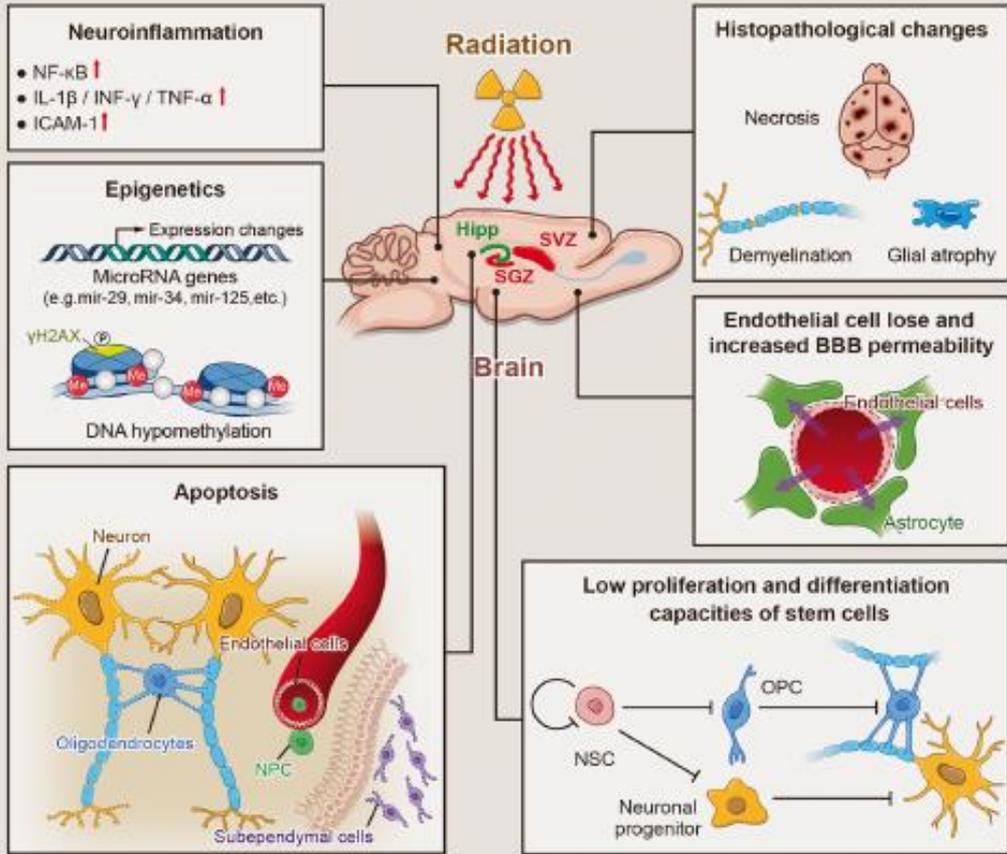


DEFICITS COGNITIFS
(mémoire, attention,
fonctions exécutives)



Atteintes cérébrales radio-induites

Pathophysiology of radiation-induced brain injury



Greene-Schloesser D et al. *Front Oncol* (2012)
 Son Y et al, *Brain Behavior and Illunity* (2015)
 Yang L et al. *Mol Neurobiol* (2017)

➤ Neurogenèse

Apoptose CSN et précurseurs neuronaux
 Hippocampe (SGZ) et Zone sous-ventriculaire (SVZ)

➤ neurones matures

Morphologie dendritique
 Fonctionnement synaptique

➤ Anomalies vasculaires

Apoptose cellules endothéliales
 Altérations morphologie/fonctionnement vaisseaux (ischémie)
 Perméabilité de la BHE

➤ Neuroinflammation

ROS \nearrow activation microglie/macrophages

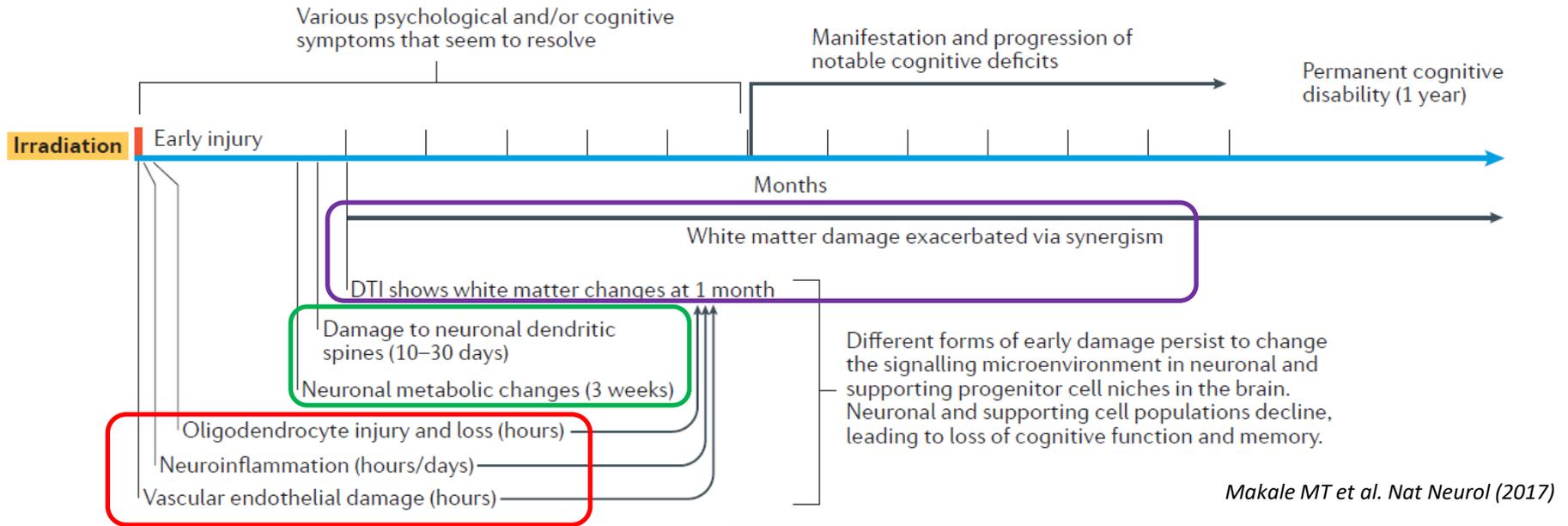
➤ Atteintes de la substance blanche (SB)

\searrow oligodendrocytes
 Démyélinisation
 Nécrose de la SB

DEFICITS COGNITIFS

(mémoire, attention, fonctions exécutives)

Hypothèse sur la physiopathologie



Effets aigus → ? → Effets précoces → ? → Effets tardifs → ? → Déficits cognitifs

- Ordre chronologique des atteintes cérébrales radio-induites ?
- Relations de cause à effet entre les différentes atteintes cérébrales et déficits cognitifs ?

Développer un modèle animal pour évaluer les effets de l'irradiation sur le cerveau sain

- ➔ Modèle avec des caractéristiques similaires à celles décrites chez l'Homme
- ➔ Comprendre la physiopathologie des dommages radio-induits du cerveau
- ➔ Evaluer de nouvelles thérapies médicamenteuses / non-médicamenteuses
 - protéger le cerveau
 - améliorer la qualité de vie des patients après RT

Conclusion

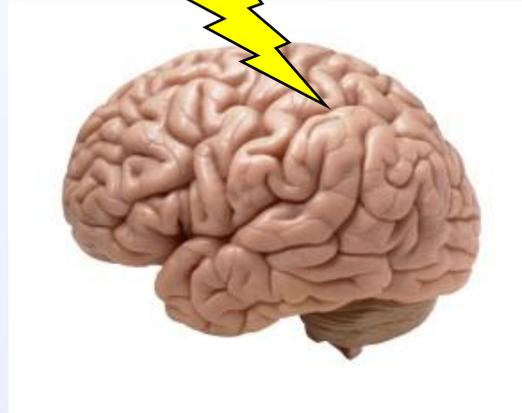
Qualité de vie

- ✓ Poids corporel
- ✓ Score de l'état général

Comportement

- ✓ Fatigue
- ✓ Mémoire

Irradiation globale
du cerveau



RAT ADULTE

Imagerie biomédicale (IRM)

- ✓ IRM anatomique (volumétrie)
- ✓ IRM vasculaire (VSC / perméabilité BHE)
- ✓ IRM de diffusion (ADC / Kurtosis / FA / AD / RD)

Immunohistologie

- ✓ Vascularisation
- ✓ Neurogenèse
- ✓ Neuroinflammation
- ✓ Astroglie
- ✓ Substance blanche

Perspectives

Limites du modèle rongeur :

- Majorité des études s'intéressent aux fonctions cognitives dépendantes de l'hippocampe (mémoire spatiale)
- Manque de tests pour évaluer des fonctions cognitives exécutives localisées majoritairement dans le cortex préfrontal du cerveau humain
- Manque de similitudes anatomiques et physiologiques avec l'Homme

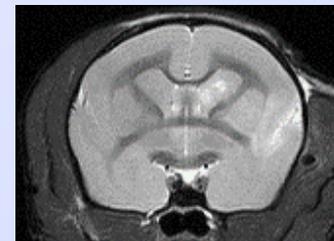


Développement d'un autre modèle animal

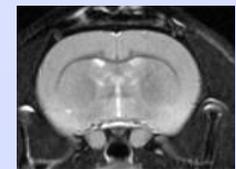
MARMOUSET

- Primate non-humain
- Elevage en laboratoire
- Facilité de manipulation
- Taille du cerveau (4x vs rat)
- Ratio SB/SG >>>> rongeurs
- Anatomie cérébrovasculaire proche de l'Homme
- Répertoire comportemental plus riche et complexe par rapport aux rongeurs
- Réactivité croisée avec les cytokines et hormones de l'Homme

IRM-T2



Marmouset



Rat

Remerciements



ANR-10-EQPX-1401, CPIER Habionor



IMAGERIE & STRATÉGIES
THÉRAPEUTIQUES DES PATHOLOGIES
CÉRÉBRALES & TUMORALES



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

03/12/2018 - Réunion de travail du CNO - Axe « Cancer et Neurosciences »

