



## **AXE 4 : "Cancer et Neurosciences"**

**Comité de pilotage : F. Joly, B. Giffard, H. Castel, C. Ramirez**

Le Cancéropôle Nord-Ouest dispose d'un potentiel remarquable dans le domaine des Neurosciences de part la présence, en son sein, d'équipes de recherche jouissant d'une reconnaissance internationale comme celles du Centre d'Imagerie-Neurosciences et d'Applications aux Pathologies (CI-NAPS UMR CEA-CNRS, Cyceron, Caen) ou les unités INSERM EO218 (Pr. Francis Eustache, Cyceron, Caen) et U413 (Pr. Hubert Vaudry, Rouen). Si plusieurs services cliniques en cancérologie étaient déjà impliqués dans des projets nationaux de recherche clinique en Neurosciences, il y avait peu d'interconnexions avec les équipes de recherche du CNO, qui pour la plupart avaient des thèmes de recherche hors du champ du cancer et assez éloignés de la clinique. A l'initiative du CNO, un groupe de réflexion rassemblant des chercheurs et des cliniciens des différents sites du Cancéropôle intéressés par la problématique s'est alors mis en place avec pour objectif d'élaborer des projets fédérateurs à l'interface Cancer et Neurosciences.

Par la création de cet axe, le CNO a pour objectif dans les 4 prochaines années de :

### **1. Développer un programme de recherche original, unique en France concernant l'impact sur les fonctions cognitives du cancer et de ses traitements**

Ainsi depuis 18 mois, des équipes cliniques, de neuropsychologie et de biologie se sont rassemblées autour de cette thématique commune, sous l'impulsion du Pr. Florence JOLY, (médecin oncologue médicale, doctorat d'université en épidémiologie sur les outils de qualité de vie), du Dr Bénédicte Giffard, (Maître de conférence, Unité E0218), toutes 2 membres d'un groupe d'expertise internationale sur l'impact des cancers et des traitements sur les fonctions cognitives (*International Cognition and cancer Taskforce, coordonné par les Pr Tannock, Pr Ganz, Pr Holland, Pr Meyers*) et du Dr Emilie Le Rhun (neurologue).

### **2. Fédérer les différentes équipes de recherche en biologie des Neurosciences autour d'un projet pré-clinique commun**

Un groupe de travail multidisciplinaire spécifique sur les **tumeurs cérébrales** s'est donc constitué récemment avec comme objectif la recherche de **nouvelles cibles thérapeutiques** pour le traitement des gliomes.

**Les structures impliquées dans le CNO sont les suivantes :**

-Des services cliniques : les services d'oncologie médicale et de psycho-oncologie des 3 Centres de Lutte contre le Cancer du CNO (CLCC), les services de neurologie des CLCC et du CHR de Caen, le département de neurochirurgie du CHU de Lille, les services d'oncologie digestive des CLCC et des CHU de Lille, Rouen et Caen, les services de gériatrie du CHU de Lille et de Rouen, l'unité de Recherche Clinique du Centre François Baclesse Caen et le service de Psychiatrie Adulte du CHRU de Lille.

-Des unités de recherche : les unités INSERM- E0218, CEA-CNRS CERVOxy et GDM-TEP de CI-NAPS à Caen, les unités INSERM U413, FRE 2735 CNRS et UMR CNRS 6522 à Rouen, les unités INSERM U837 et EA 2683 MENRT à Lille.

-Des plates-formes techniques : la plate-forme d'imagerie de Cycéron à Caen, le plateau technique de protéomique (RIO) de l'IFRMP23 et la plate-forme de recherche régionale en imagerie cellulaire de Haute

Normandie de Rouen, la plate-forme de génomique fonctionnelle de l'IRCL, l'université de Lille 2, l'IFR114 à Lille.

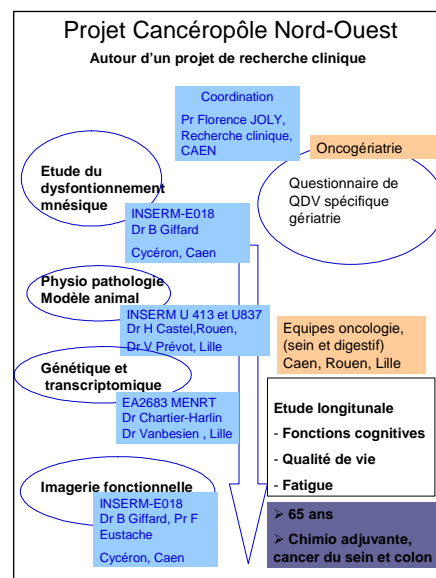
## I. Fonctions cognitives et cancer

Cette thématique s'articule autour d'un grand projet ambitieux multidisciplinaire et de plusieurs autres projets complémentaires.

### 1.1 Evaluation de l'impact de la chimiothérapie adjuvante sur les fonctions cognitives et la qualité de la vie des patients âgés de plus de 65 ans traités pour un cancer du sein et du côlon

(Coordination Pr. F. Joly, Caen)

Il s'agit d'un projet longitudinal multidisciplinaire et multicentrique



**Problématique :** L'existence de **troubles des fonctions cognitives** a récemment été décrite dans la pathologie cancéreuse, notamment chez des patients âgés. Cette thématique nouvelle en cancérologie répond à une réalité clinique car les patients se plaignent souvent de difficultés dans leurs capacités à se souvenir, se concentrer et réfléchir avec un retentissement négatif sur leur qualité de vie.

Des études préliminaires ont largement incriminé l'**effet toxique direct cérébral des traitements** dans la survenue des déficits cognitifs (principalement, déficits mnésiques, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement). Les indications de chimiothérapie adjuvante sont en outre de plus en plus larges en cancérologie et l'âge n'est plus, en 2007, un paramètre limitant. La majorité des essais cliniques ayant été conduits chez des patients de moins de 65 ans, on connaît assez mal le bénéfice que peuvent apporter ces traitements adjuvants en terme de survie chez des patients plus âgés, et très peu de données sont disponibles quant à leur impact sur la qualité de la vie. L'étude de l'impact de ces traitements sur les fonctions cognitives des patients âgés ne peut s'envisager que dans le cadre d'une évaluation globale onco-gériatrique compte tenu de multiples facteurs pouvant être incriminés.

Par ailleurs, des **dysfonctionnements mnésiques** spécifiquement peuvent se développer très tôt chez certains patients, juste après l'annonce du diagnostic et **avant même le début du traitement**. Ces déficits pourraient être provoqués par un ensemble de modifications psycho-sociologiques (stress lié à l'annonce, modification de statut social, remise en question de son identité personnelle « self »).

Des **modifications biologiques** pourraient être en partie impliquées dans les troubles des fonctions cognitives telles que l'anémie, une sécrétion accrue de cytokines, ou des perturbations géniques.

Ce projet a pour but *i)* d'évaluer la fréquence et l'intensité des troubles mnésiques induits par les chimiothérapies adjuvantes chez des patients âgés, et leur impact sur la qualité de la vie, *ii)* de distinguer les

mécanismes cognitifs et physiopathologiques de ces troubles mnésiques selon qu'ils sont induits par la chimiothérapie ou par les modifications psychosociologiques exclusivement, *iii*) d'appréhender les mécanismes physiologiques et biologiques impliqués dans les troubles des fonctions cognitives.

### Différents volets du programme de recherche

- **Recherche clinique** : L'objectif principal de cette recherche sera d'évaluer de façon longitudinale le retentissement de la chimiothérapie adjuvante sur les fonctions cognitives, la qualité de la vie et la fatigue de patients de plus de 65 ans traités pour un cancer du sein ou du côlon. Les résultats seront comparés à un groupe de témoins indemnes de cancer. Cette étude longitudinale multicentrique impliquera les équipes des services de soins, de psycho-oncologie et d'oncogériatrie de Caen, Rouen Lille.
- **Evaluation neuropsychologique** : Une exploration plus approfondie des troubles mnésiques sera réalisée auprès d'un sous-groupe de patients par l'équipe E0218, INSERM – EPHE – Université de Caen (Dr Bénédicte Giffard et Pr. Francis Eustache) en collaboration avec le service de psychiatrie adulte du CHU de Lille (Dr Olivier Cottencin). Cette évaluation sera faite avant et après le traitement afin de mieux comprendre l'impact réel et spécifique des troubles identitaires des patients sur la mémoire. De façon complémentaire et totalement novatrice, les manifestations fonctionnelles de ces troubles mnésiques et du self seront examinées grâce à un protocole d'imagerie fonctionnelle afin de déterminer les processus physiopathologiques impliqués.
- **Physiopathologie et modèle animal** :
  - Afin d'appréhender **l'impact direct de la chimiothérapie sur le système nerveux central**, des études sur des modèles animaux sont envisagées. L'impact du 5-fluoro-uracil et de l'oxaliplatine sur la viabilité des cellules nerveuses sera étudié sur des coupes de cerveaux de rats adultes. Les données obtenues seront confirmées par des études sur des co-cultures astrocytes-neurones humains d'origine corticale (Drs Hélène Castel, Pierrick Gandolfo et David Vaudry, INSERM U413 et Dr Vincent Prévot, INSERM U837).
  - L'impact de la chimiothérapie adjuvante sur l'un des mécanismes de mémoire à long-terme (la mémoire procédurale) sera étudié, en utilisant un **modèle expérimental comportemental** chez la souris au moyen de l'épreuve de la plaque chaude (Dr Jean-Claude Do Rego, FRE CNRS 2735) et grâce aux ressources technologiques du service commun d'étude du comportement du petit rongeur dédié à la sélection de molécules à potentialité thérapeutique de l'IFRMP 23.
  - L'impact de ces molécules sera complété **par l'analyse du transcriptome** dans l'hippocampe murin , ce qui permettra de également de rechercher des marqueurs et gènes candidats qui pourraient rendre compte de certains troubles de la cognition (Drs Marie-Christine Chartier-Harlin et Christel Vanbesien-Mailliot, EA2683 MENRT).
  - Ces études seront complétées par des analyses protéomiques de type profiling sur des échantillons plasmatiques issus de patients traités dans le but de rechercher des marqueurs potentiels dont les niveaux d'expression seraient modifiés chez les patients atteints de troubles cognitifs (Dr David Vaudry, IFRMP 23.). La recherche de facteurs de susceptibilité génétique potentielle comme le gène Kibra sera réalisée à

partir de prélèvements sanguins réalisés chez les patients et les témoins (Drs Marie-Christine Chartier-Harlin et Christel Vanbesien-Mailliot, EA2683 MENRT).

## 2.2 Validation d'un autoquestionnaire évaluant les fonctions cognitives (Coordination Pr. F. Joly, Caen) :

Il n'existe aucun outil rédigé sous la forme d'un **auto-questionnaire, en langue française**, qui soit validé et suffisamment rapide pour être utilisé en pratique clinique quotidienne. Le but de cette étude est de valider en français, le FACT-Cog anglo-saxon (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive*), évaluant le ressenti des patients quant à leurs difficultés cognitives (mémoire, attention, concentration...) et leur impact de ces difficultés sur leur qualité de la vie. Ce travail se déroule en collaboration avec l'équipe du Pr David Cella, (Dr Lynne Wagner, CORE, Chicago). La procédure de validation sera menée par des neuropsychologues formés par le CORE à la méthodologie auprès de patients français en cours de chimiothérapie dans les services d'oncologie médicale des différentes villes du CNO. Une fois validé en Français, ce questionnaire sera publié par notre groupe et pourra être utilisé à l'occasion d'études cliniques ultérieures. Ce projet est soutenu par les 3 CLCC du CNO.

## 2.3 Autres projets

**Effets sur les fonctions cognitives de l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein chez la femme ménopausée** (Coordination E. Le Rhun, J. Bonneterre Lille).

**Etude prospective multicentrique observationnelle évaluant l'impact de la radiothérapie et de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives des patients présentant une tumeur gliale de grade II** (Coordination E. Le rhun, Lille).

**Effets thérapeutiques du Donépézil (Aricept®) sur les troubles des cognitifs post-traitements (radiothérapie et chimiothérapie) des patients en rémission de lymphome cérébral primitif** (Coordination, J. S. Guillamo, Caen)

## II. Nouvelles cibles thérapeutiques dans les tumeurs cérébrales

**Problématique** : L'incidence des tumeurs cérébrales augmente chaque année, notamment chez les sujets âgés. Les traitements actuels du gliome malin (chirurgie suivie d'une radiothérapie plus ou moins associée à une chimiothérapie) ont une efficacité limitée liée à plusieurs paramètres : *i*) tumeurs difficilement accessibles chirurgicalement (l'exérèse complète est rarement possible), *ii*) à la capacité des tumeurs à élaborer une néo-angiogénèse fonctionnelle et *iii*) à une diversité des mécanismes biologiques et moléculaires impliqués dans la prolifération et l'invasion du tissu sain par les cellules tumorales. Parmi les stratégies thérapeutiques actuelles, celles privilégiant l'inhibition des voies de transductions intracellulaires (Raf-MAPK-ERK) associées à l'activation du récepteur de l'EGF ne sont pas encore suffisamment efficaces et ne sont pas sans effets secondaires. Le progrès réside probablement dans une chimiothérapie combinatoire hautement sélective et contrôlant plusieurs cibles simultanément. Le **projet de recherche multicentrique et pré-clinique** qui est en train de se mettre en place vise donc à améliorer l'efficacité thérapeutique d'une chimiothérapie adjuvante et à réduire les phénomènes de toxicité, en **ciblant préférentiellement les complexes récepteurs-récepteurs exprimés à la surface des tumeurs**. L'objectif de ce programme est de synthétiser des molécules qui diffèrent des agents cytotoxiques conventionnels parce qu'elles seront élaborées de manière rationnelle pour interagir spécifiquement avec une cible membranaire hétéro-oligomérique, exclusivement exprimée par les cellules tumorales gliales, et impliquée dans les processus de progression et de croissance des tumeurs cérébrales d'origine gliale.

-L'identification des complexes macromoléculaires formés par l'association physique de récepteurs membranaires distincts sera réalisée par électrophorèse bi-dimensionnelle à partir d'extraits de gliomes de différents grades prélevés chez des patients (Drs H. Castel, INSERM U413 et P. Cosette, UMR CNRS 6522).

-Après avoir identifié un certain nombre de complexes hétéromériques récepteur-récepteur exprimés à la surface membranaire des cellules tumorales, nous confirmerons que ces récepteurs sont bien capables de s'hétérodimériser. Nous rechercherons si la formation de ces dimères est induite ou constitutive, si les phénomènes d'hétérodimérisation peuvent entraîner *i*) une modification de l'affinité des deux récepteurs pour leur ligand respectifs, *ii*) une altération du couplage aux voies de signalisation ainsi *iii*) qu'un changement dans les mécanismes de désensibilisation/endocytose. A partir d'explants tumoraux frais, nous rechercherons l'effet d'une activation ou d'une inhibition de ces hétérodimères membranaires sur la prolifération cellulaire et l'invasion tissulaire. (Dr H. Castel, INSERM U413 et Dr V. Prévot, INSERM U837).

-A partir des échantillons de tumeur cérébrale, nous rechercherons l'existence d'une corrélation entre les niveaux d'expression des différents récepteurs et les différents grades tumoraux ainsi que les facteurs et/ou mécanismes qui régulent les niveaux d'expression des différents partenaires protéiques (Drs M.C. Chartier-Harlin et C. Vanbesien-Mailliot, EA 2683 MENRT).

*-In vivo*, nous étudierons la cinétique d'expression intratumorale de ces hétérodimères de récepteur, après injection de cellules issues de gliomes humains dans des souris Nude ou sur des modèles de glioblastomes chez le rat. Nous rechercherons l'effet de l'activation ou de la répression spécifique de ces multimères sur la croissance tumorale ainsi que sur la médiane de survie de ces animaux. En particulier, nous étudierons par imagerie *in vivo* IRM un index de néovascularisation et la taille de la tumeur, et par microTEP, les zones hypoxiques et la prolifération cellulaire intra- et peri-tumorale (Dr M. Bernaudin, UMR CNRS 8165 et Dr L. Barré, UMR CEA 2E)

Ainsi, les hétérodimères de récepteurs que nous caractériserons à la surface des tumeurs gliales de grade II, III ou IV (glioblastome) constitueront des cibles thérapeutiques potentielles pour le développement de nouvelles molécules, spécifiques de ces complexes, destinées au traitement des gliomes dont le pronostic est particulièrement défavorable.

En conclusion, **à l'horizon 2010**, nous espérons arriver à une implication forte de nos équipes et de nos plates-formes de pointe dans le domaine des Neurosciences dans une recherche sur le Cancer. Ce nouvel axe se doit d'être l'interface entre le Cancéropôle et le Neuropôle en émergence. De nouvelles thérapies ciblées passant la barrière hémato-encéphalique arrivent maintenant en clinique et nous espérons que les modèles que nous sommes en train de place permettront de mieux appréhender les effets délétères potentiels de ces composés. D'autre part, compte tenu du niveau d'expertise des différentes équipes du CNO dans l'évaluation des fonctions cognitives et de la mémoire en particulier, nous avons pour ambition de constituer un groupe d'experts en méthodologie avec un rôle de conseil pour le choix des outils dans les études cliniques, avec l'objectif de rédiger des recommandations sur l'utilisation des différents outils de mesure en neuropsychologie, applicables en cancérologie.(Coordination : B. Giffard, Caen, O. Cottencin et E. Le Rhun, Lille).