

Chimiothérapie et dysfonction cognitive

Espoir de nouveau traitement

Plus de la moitié des personnes qui reçoivent une chimiothérapie pour le traitement du cancer présentent des séquelles cognitives à la suite des traitements. Selon une étude récente, cette dysfonction cognitive serait liée à une perturbation de trois types de cellules gliales présentes dans la matière blanche du cerveau, suggérant que des médicaments ciblant ces cellules pourraient atténuer les effets indésirables de la chimiothérapie sur la cognition.

Un grand nombre de patients traités pour un cancer à l'aide de médicaments de chimiothérapie doivent composer avec une détérioration de leurs fonctions cognitives à la suite de ces traitements.

Ces problèmes prennent généralement la forme de pertes de mémoire, de difficultés d'attention et de concentration, d'une incapacité à réaliser plusieurs tâches simultanément ainsi que de modifications marquées de l'humeur. Ce phénomène, familièrement baptisé cerveau chimio (*chemobrain*), est particulièrement fréquent chez les survivantes du cancer du sein et peut parfois perdurer plusieurs années et entraîner de graves répercussions sur la qualité de vie des personnes touchées.

Avec l'amélioration de l'efficacité des traitements du cancer et l'augmentation significative du nombre de personnes qui survivent à cette maladie, la dysfonction cognitive qui découle de la chimiothérapie représente donc un effet secondaire très sérieux, qu'il est important de mieux comprendre pour améliorer la qualité de vie des personnes touchées par le cancer.

DOMMAGES SIGNIFICATIFS

Une découverte très importante vient d'être réalisée en ce sens par une équipe de scientifiques de l'Université Stanford (Palo Alto, Californie)⁽¹⁾.

Alors que la majorité des études sur le *chemobrain* avaient jusqu'à présent porté sur les neurones, ces

chercheurs se sont plutôt intéressés aux effets de la chimiothérapie sur les cellules gliales, une classe de cellules de soutien qui participe au bon fonctionnement des neurones. Il existe 3 principaux types de cellules gliales.

1) les oligodendrocytes, qui produisent la myéline, c'est-à-dire la couche de graisse qui isole les fibres nerveuses et permet ainsi la transmission de l'influx nerveux;

2) les astrocytes, qui apportent les nutriments essentiels aux neurones;

3) la microglie, une classe de cellules immunitaires responsable de la défense contre les pathogènes.

Le premier indice du rôle de ces cellules dans les dysfonctions cognitives post-chimiothérapie provient de l'examen post-mortem d'échantillons de lobe frontal prélevés auprès d'enfants qui avaient reçu ou non une chimiothérapie anticancéreuse avant leur décès. Ils ont observé une diminution drastique de la quantité d'oligodendrocytes producteurs de myéline dans les cerveaux des enfants traités par chimiothérapie, suggérant que ces cellules pouvaient jouer un rôle important dans la perturbation des fonctions neuronales.

Pour mieux décrire le phénomène, les chercheurs ont par la suite traité des souris avec le méthotextrate, un agent de chimiothérapie très utilisé et qui est connu pour causer des dysfonctions cognitives. Ils ont ainsi

pu montrer que ce médicament causait des dommages significatifs aux oligodendrocytes, entraînant un amincissement de la couche de myéline et l'apparition de troubles moteurs et cognitifs similaires à ceux observés chez les humains (mouvements saccadés, hausse du niveau d'anxiété, diminution de la mémoire à court terme).

Des études plus poussées ont révélé que ces phénomènes sont causés par une suractivation de la microglie, ce qui cause une inflammation qui perturbe la fonction normale des astrocytes et compromet la transmission de l'influx nerveux par les neurones.

En d'autres mots, la chimiothérapie affecte la fonction des trois types de cellules gliales, avec des répercussions dramatiques sur le fonctionnement des neurones.

DIMINUER LES EFFETS

La découverte du fait que la suractivation de la microglie est responsable des dysfonctions cognitives causées par la chimiothérapie est très intéressante, car certains médicaments qui parviennent à éliminer cette microglie hyperactive ont été développés au cours des dernières années et pourraient donc permettre d'enrayer, ou du moins d'atténuer, les effets secondaires de la chimiothérapie sur la cognition.

Cette possibilité est bien illustrée par l'observation que l'administration d'une de ces molécules (le PLX5633, un médicament qui

bloque le CSF1R, un récepteur essentiel à la survie de la microglie) renverse l'effet du méthotextrate sur les oligodendrocytes et les astrocytes et élimine plusieurs des problèmes cognitifs provoqués par la chimiothérapie. Ce type de médicaments pourrait donc aider à diminuer les dysfonctions cognitives des survivants du cancer et par le fait même améliorer considérablement leur qualité de vie.

En attendant que ces traitements voient le jour, il faut noter que certains aspects du mode de vie pourraient réduire l'inflammation post-chimiothérapie et atténuer son impact sur la cognition.

Par exemple, l'exercice physique régulier et une alimentation de qualité (riche en végétaux et dépourvue d'aliments industriels riches en sucre et en mauvais gras) exercent tous deux un puissant effet anti-inflammatoire qui peut contribuer à atténuer l'impact négatif sur la fonction neuronale.

Ces aspects du mode de vie sont d'autant plus importants que plusieurs études ont clairement documenté qu'ils sont associés à une diminution significative du risque de récurrence de plusieurs types de cancer, de même qu'à une plus longue survie des patients.

(1) Gibson EM et coll. Methotrexate chemotherapy induces persistent tri-glia dysregulation that underlies chemotherapy-related cognitive impairment. Cell 2019; 176: 43-55.

**Richard
Béliveau**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

