



Altération cognitives radio-induites

Mécanismes, évaluations précliniques et prévention

Prof. Pierre Montay-Gruel

Radiobiology team leader

Iridium Netwerk

AReRO – CORE, University of Antwerp



**Universiteit
Antwerpen**

Tumeurs cérébrales et radiothérapie

Tumeurs primaires pédiatriques

1-5 / 100'000 hab.

Maladies rares, avec en général un très bon pronostic

Medulloblastome (20%)

Astrocytome cerebelleux (15%)

Astrocytome de bas grade (15%)

Gliome malin (6%)

Ependymome (5%)

40% de tumeurs rares...

20 – 40 Gy fx

RT is standard of care
in a majority of cases

Tumeurs primaires adultes

Adultes : 6-7 / 100'000 hab.

650 cas de tumeurs primaires par an en CH

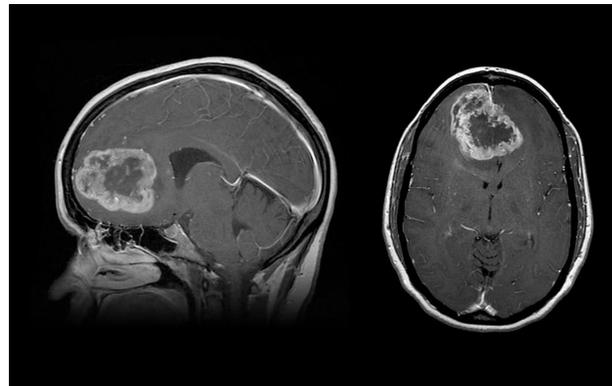
500 décès par an → 85 %

Cancers rares, mais agressifs

Predominance des

Gliomes de bas grade et GBM

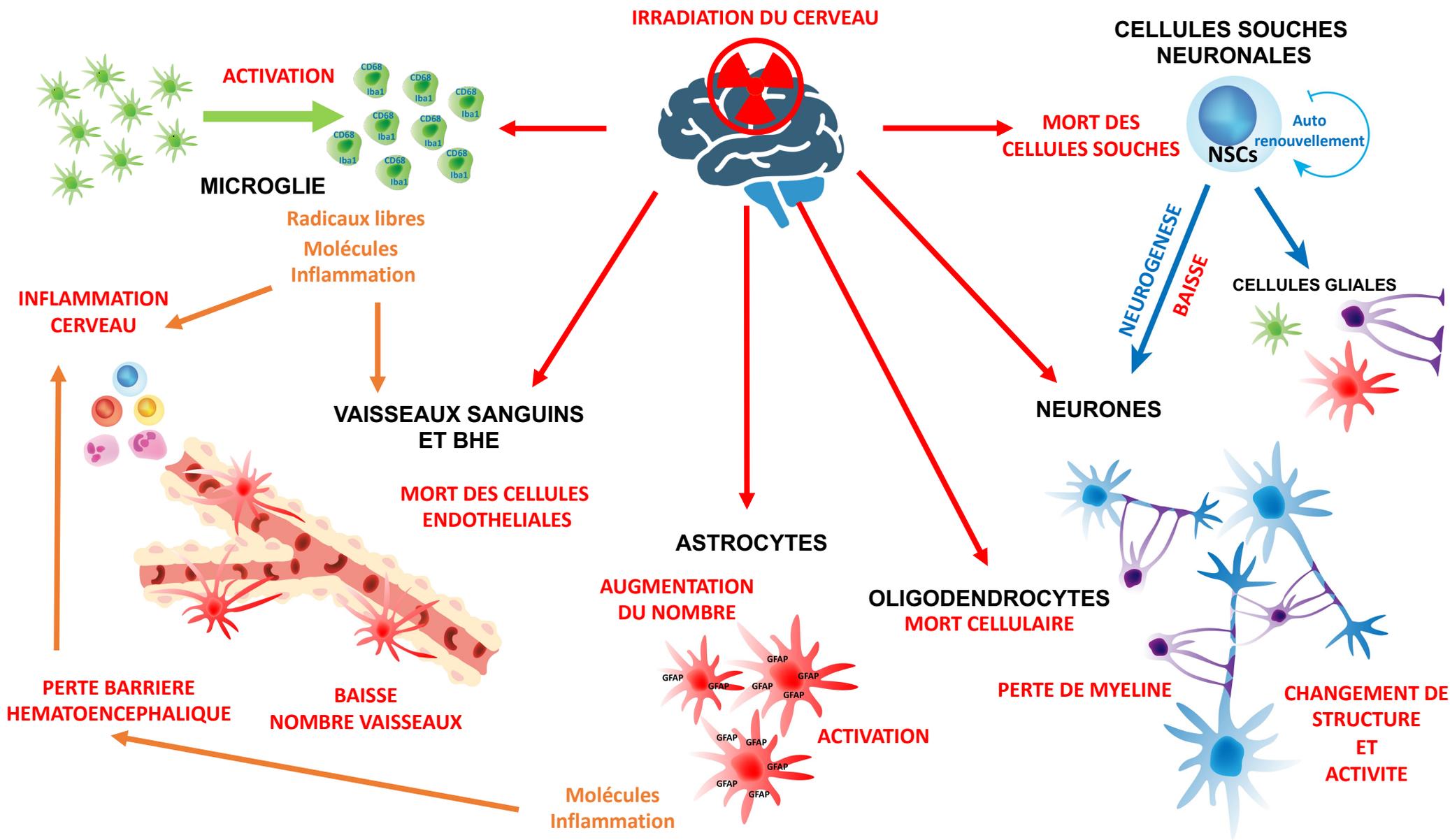
60 Gy fx



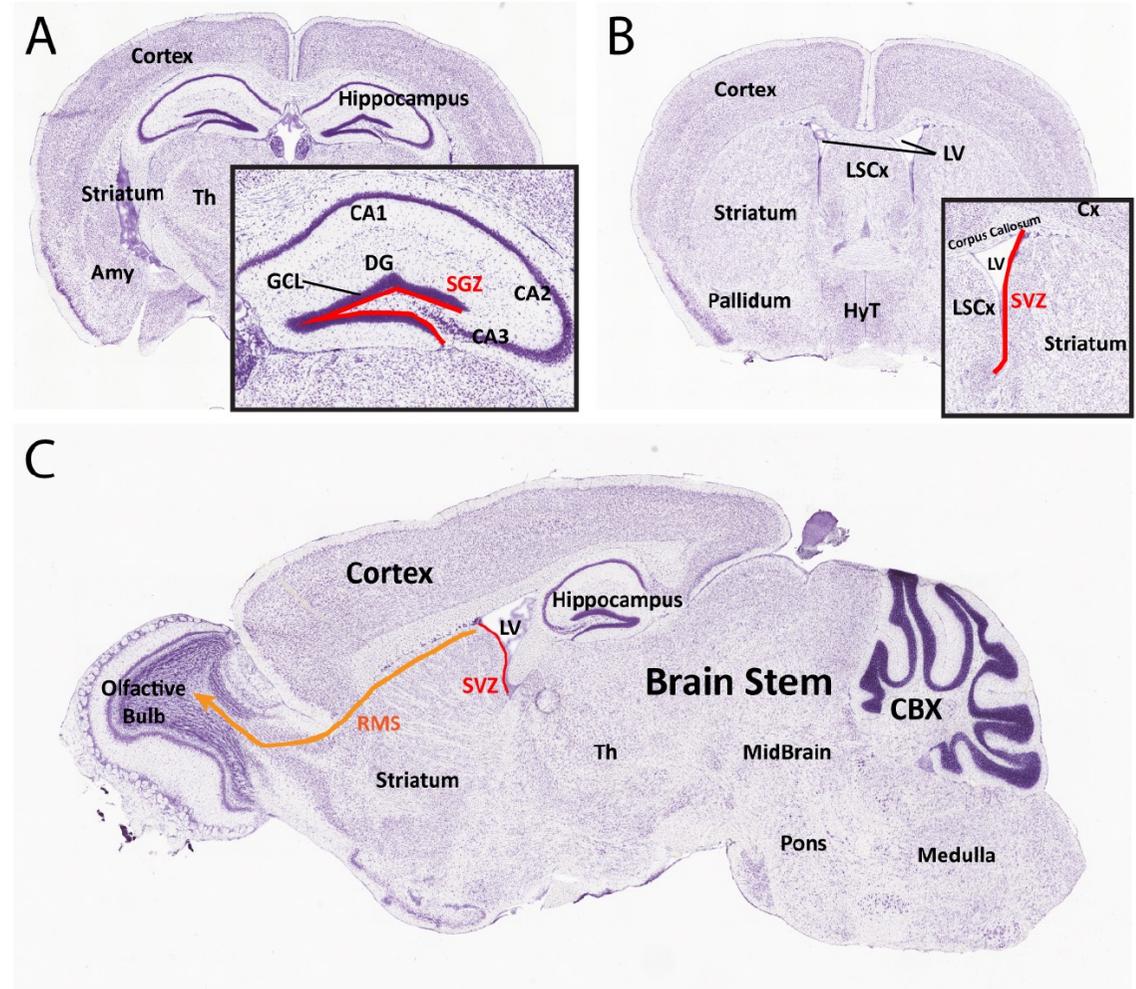
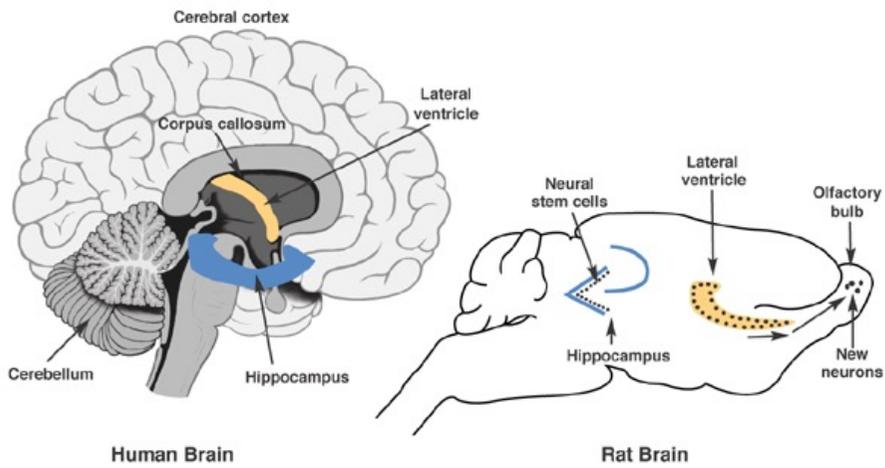
Métastases cérébrales

25-30 % des cas de cancers

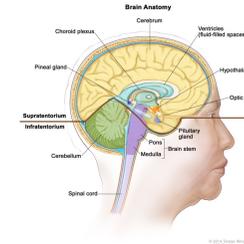
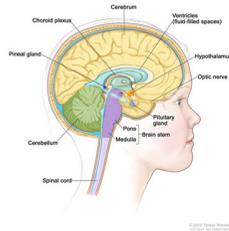
WBRT - SRS



Importance de la neurogenèse dans les processus cognitifs



Altérations cognitives radio-induites post-radiothérapie encéphalique



Dose et volume

Age

Atteintes progressives
et définitives

**Quasi-totalité des
patients pédiatriques**

Baisse de QI (jusqu'à 4.3 pts / an)

Lien avec l'âge

Attention visuelle Mémoire verbale

Mémoire visuelle

Déficits d'apprentissage Echecs scolaires
Education adaptée

**Impact sévère
sur la QoL**

**50 – 90 % des
Patients adultes**

Perte d'attention

Mémoire visuelle Mémoire spatiale

Mémoire de travail Mémoire verbale

Démence

Impacts des atteintes cognitives radio-induites

Qualité de vie du patient

Score de Karnofsky
Echelle de performances
Survie à long terme

Impact sur le traitement

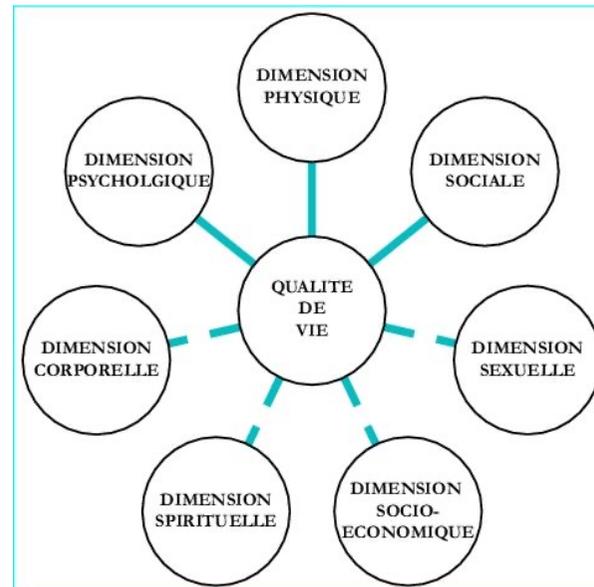
MTD < Dose curative (GBM)
Motivation
Dégradation d l'état de santé général

Qualité de vie de l'entourage

Accompagnement
Impact vie familiale
Impact vie sociale
Impact psychologique sur l'aidant

Impact personnel

Réintégration dans les
activités sociales et sociétales
Impact financier

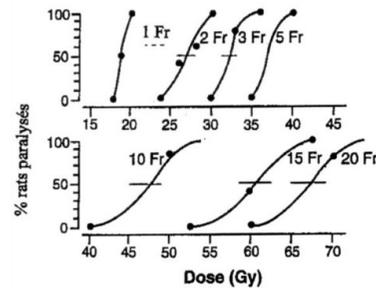


Impact sociétal

Réintégration dans les
activités sociétales
Activité professionnelle
Impact financier

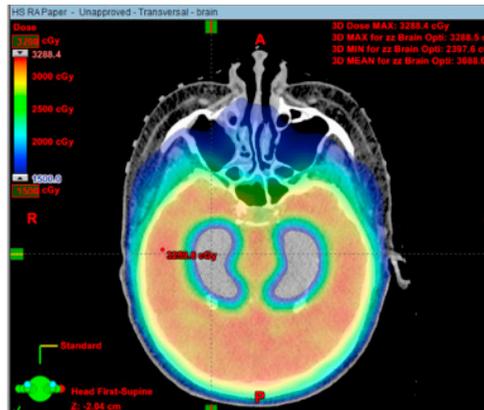
Stratégies pour diminuer les altérations cognitives radio-induites

1 – Fractionnement



2 – Nouvelles technologies de radiothérapie

IGRT
IMRT
SRS
Protons
FLASH-RT



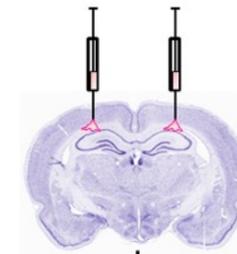
3 – Prévention et mitigation du stress oxydatif

Empêche le développement d'une
Inflammation chronique.
Antioxydants

4 – Autres stratégies pharmacologiques

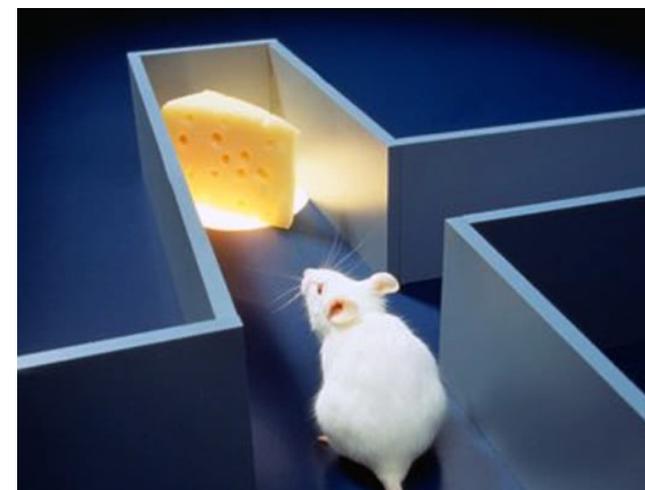
Inhibition voies de signalisation moléculaire
Modulation de l'hypoxie
Préservation neurogénèse (lithium...)

5 – Thérapies cellulaires



Evaluation des capacités cognitives sur des modèles précliniques

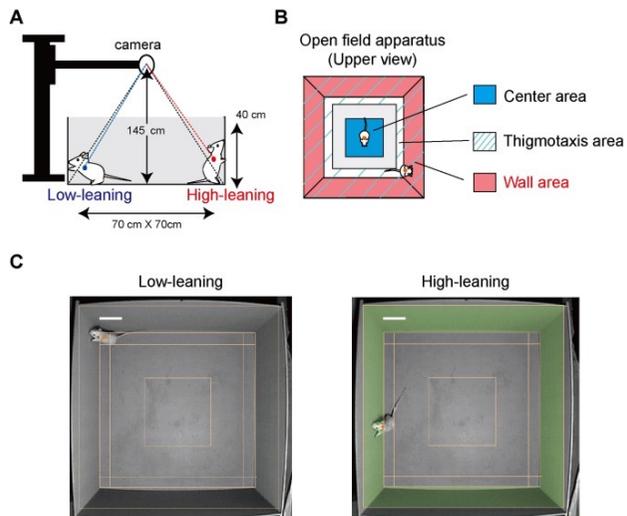
| TEST | ENDPOINT | NEURONAL PATHWAYS | REFERENCES |
|--|--|--|--|
| Novel Object Recognition (NOR) and associated tests | Visual / Working memory | Hippocampus Pre-frontal cortex Perirhinal cortex | (M. M. Acharya et al. 2009; Munjal M. Acharya et al. 2011, 2016; J. E. Baulch et al. 2016; D. Greene-Schloesser et al. 2014) |
| Temporal Order (TO) | Visual / Working / Temporal memory | Hippocampus Pre-frontal cortex Perirhinal cortex | |
| Object in Place (OiP) | Visual / Working / Spatial memory | Hippocampus Pre-frontal cortex Perirhinal cortex | |
| Passive avoidance (PA) | Contextual memory Emotional memory | Hippocampus Amygdala | (K. Akiyama et al. 2001; G. Baydas et al. 2008; J. Raber et al. 2004; W. A. Tome et al. 2015) |
| Barnes Maze (BM) | Visual / Working / Spatial memory | Hippocampus Pre-frontal cortex Perirhinal cortex | (P. M. Lledo et al. 2006; M. Machida et al. 2010; J. P. Warrington et al. 2012) |
| Morris Maze | Visual / Working / Spatial memory Anxiety | Hippocampus Pre-frontal cortex Amygdala | (X. Dong et al. 2015; R. A. Rice et al. 2015; R. Rola et al. 2004) |
| Elevated Plus Maze (EPM) | Anxiety | Hippocampus Pre-frontal cortex Amygdala | (S. Pellow et al. 1985; R. Rola et al. 2004) |
| Forced Swim Test (FST) | Behavioral despair Depression | Hippocampus Pre-frontal cortex Amygdala | (A. Can et al. 2011) |
| Fear Extinction (FE) | Conditioned learning Anxiety Fear suppression Dissociation learning | Hippocampus Pre-frontal cortex Amygdala | (P. Achanta et al. 2009; L. Villasana et al. 2010) |



Evaluation des capacités cognitives sur des modèles précliniques

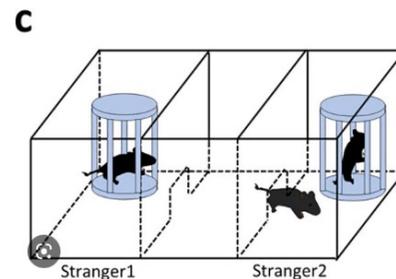
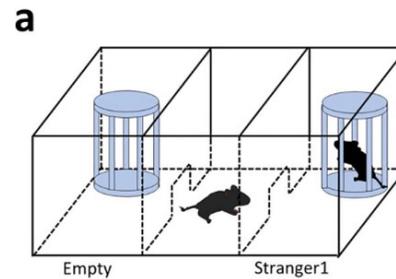
“Open Field tasks”

Exploration
Reconnaissance d'objets
Reconnaissance spatiale
Reconnaissance temporelle



Tests d'interactions sociales

Animaux connus ou inconnus
Même sexe ou sexe opposé
Temps d'interaction ou d'évitement



Tests liés à la peur et à l'anxiété

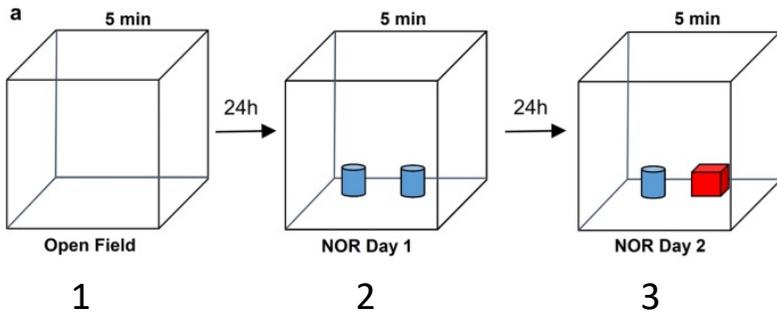
Evaluation de l'anxiété
Evaluation des capacités d'apprentissage en relation avec la peur et l'anxiété
Capacités d'oublier un traumatisme



Evaluation des capacités cognitives sur des modèles précliniques

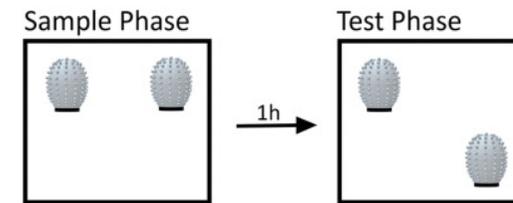
“Open Field tasks”

- 1 - Phase d'acclimatation
- 2 - Phase d'apprentissage
- 3 - Phase test

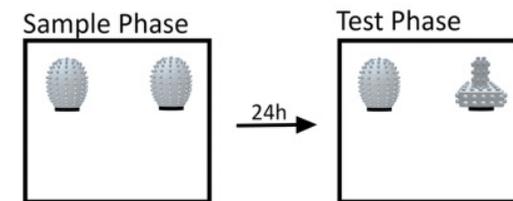


Mémoire spatiale

A Object Location

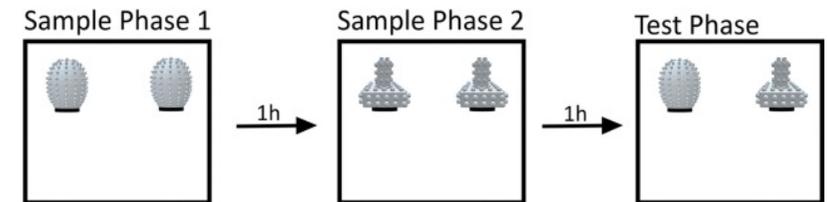


B Novel Object Recognition



Mémoire sensorielle

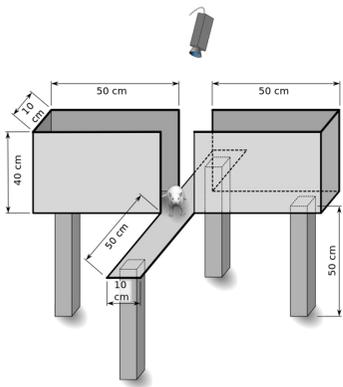
C Temporal Order Recognition



Mémoire temporelle

Evaluation des capacités cognitives sur des modèles précliniques

Open arm test
Elevated Plus Maze



Light dark box

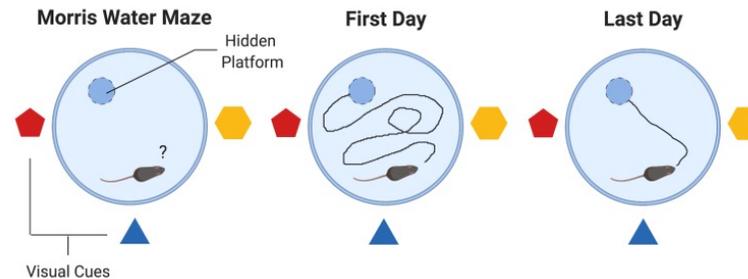


Tests liés à la peur et à l'anxiété

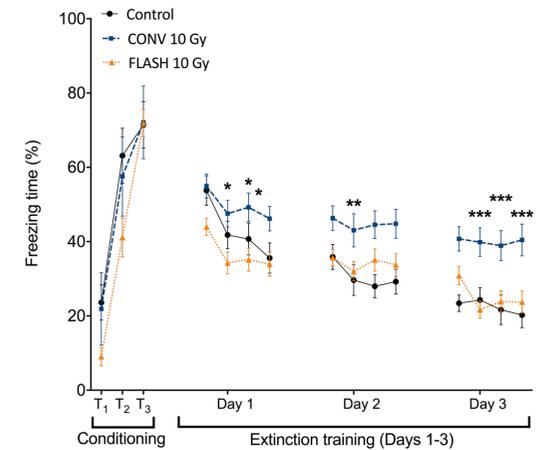
Forced swim test



Morris Water Maze

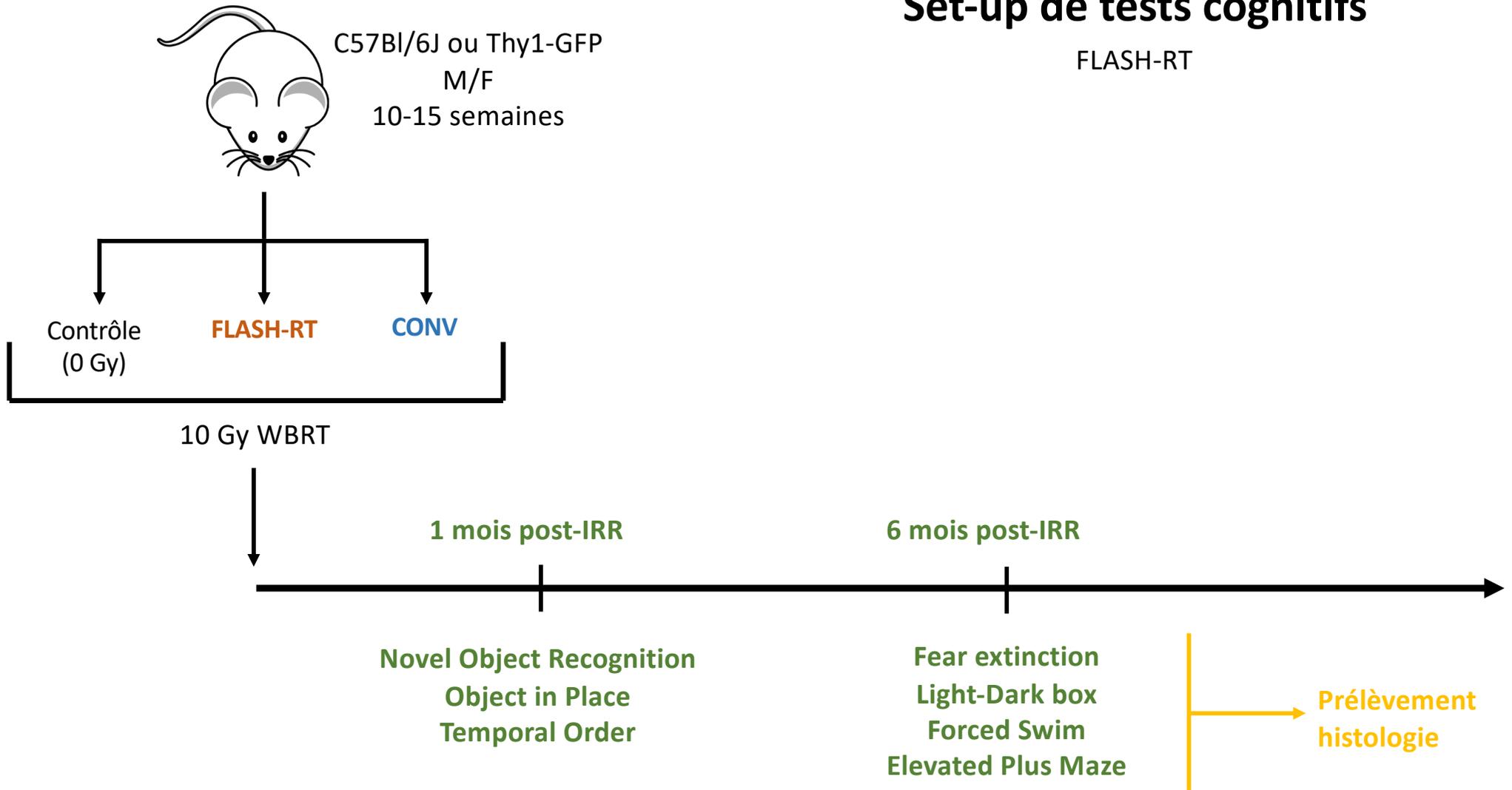


Fear extinction test



Set-up de tests cognitifs

FLASH-RT



L'Effet FLASH et la Radiothérapie FLASH

“La radiothérapie FLASH délivre des rayonnements ionisants à ultra-haut débit de dose avec des paramètres physiques précis et est efficace contre les tumeurs, sans induire d'effets toxiques sévères sur le tissu sain environnant”

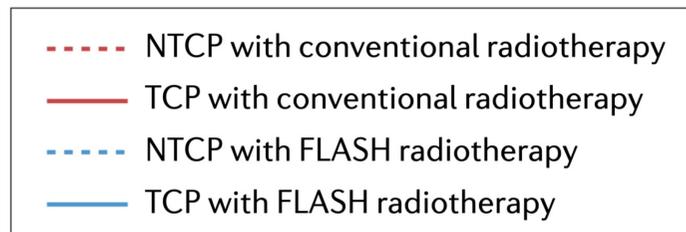
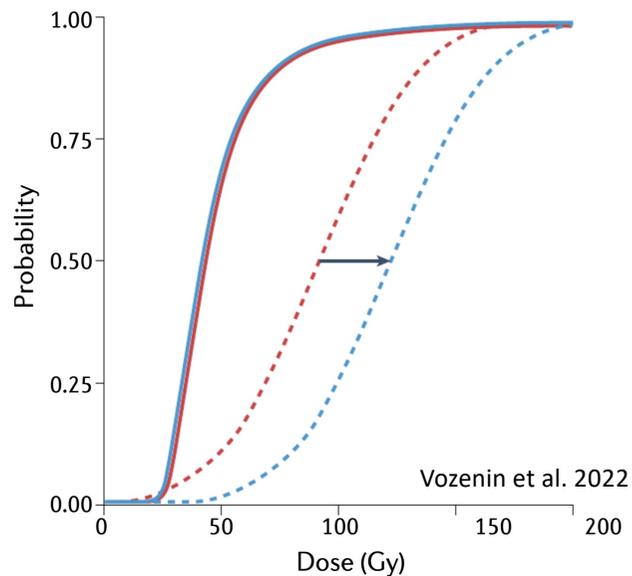
Observation *in vivo*

1 – **RAPIDE**
Ultra-haut débit de dose
Avec **électrons, photons, particules**

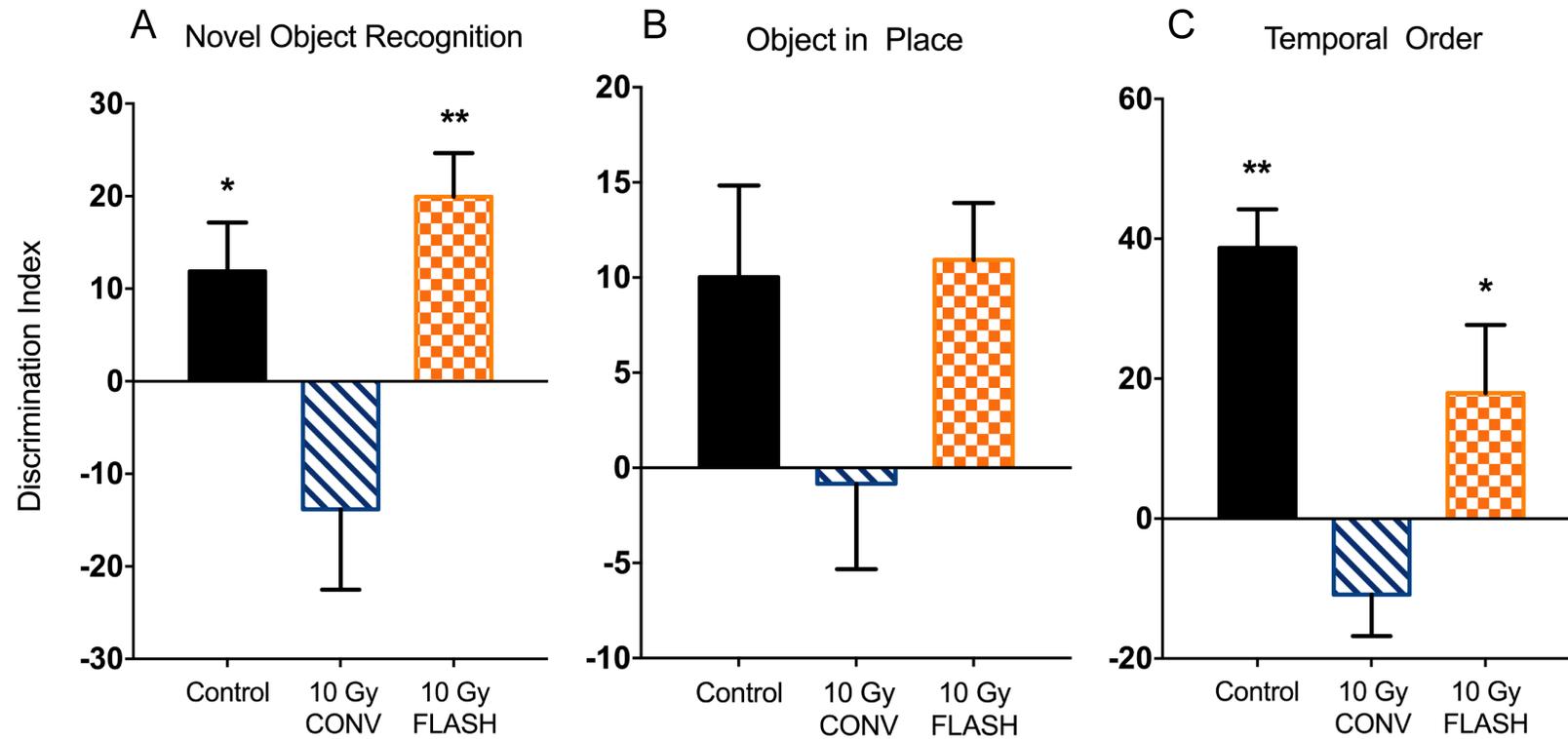
2 – n'induit pas, ou peu
de toxicités radio induites sur les
tissus sains

3 – a un **effet anti-tumoral**
comparable à la
RT "standard"

EFFECT FLASH

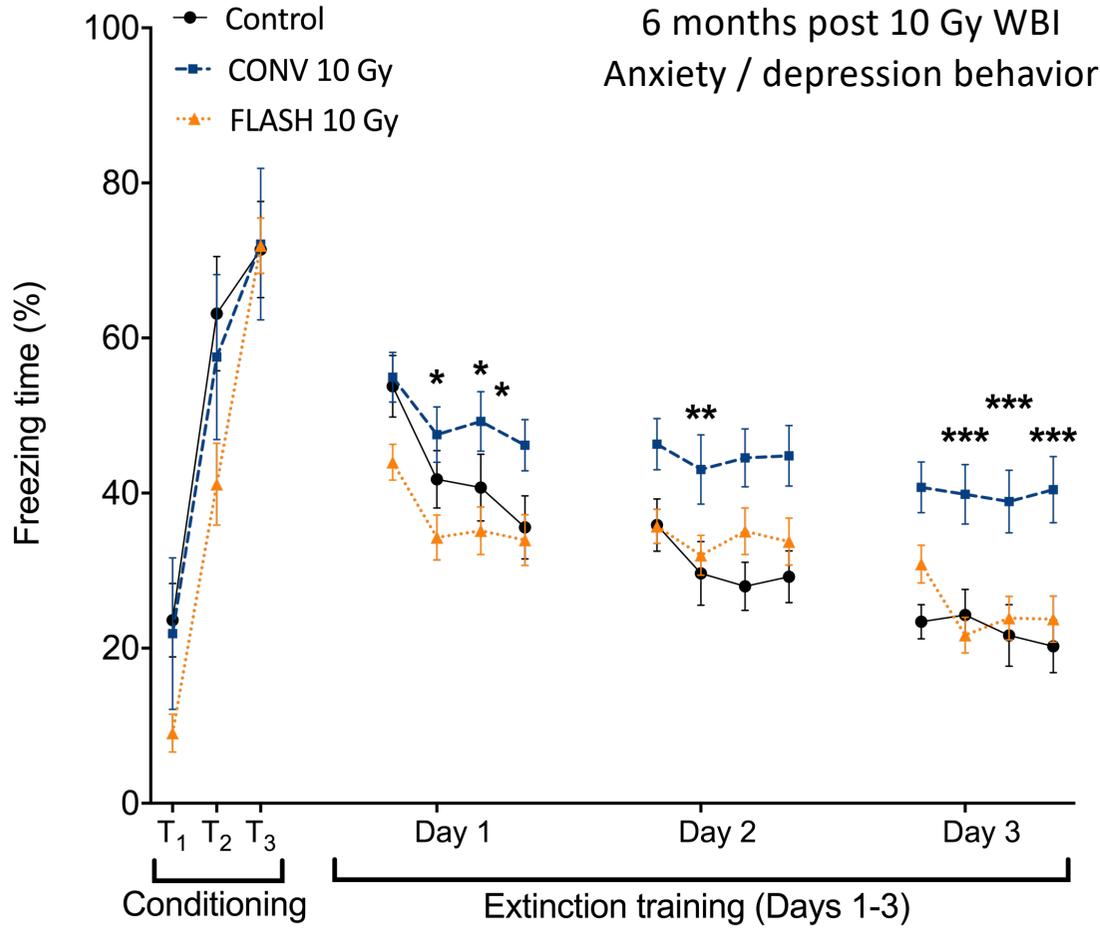


Mémoire

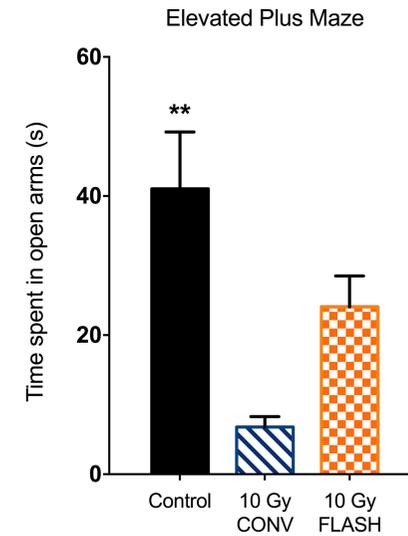
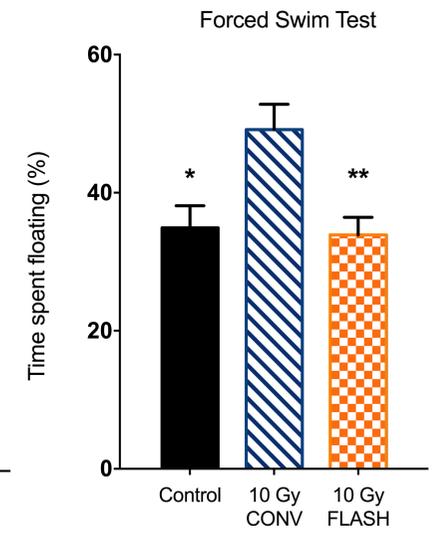
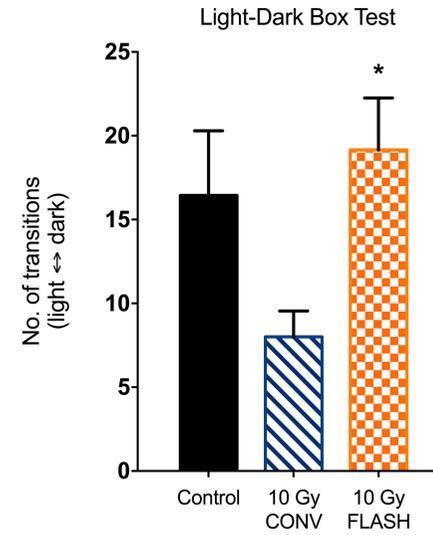


Peur et anxiété

6 months post 10 Gy WBI
Anxiety / depression behavior

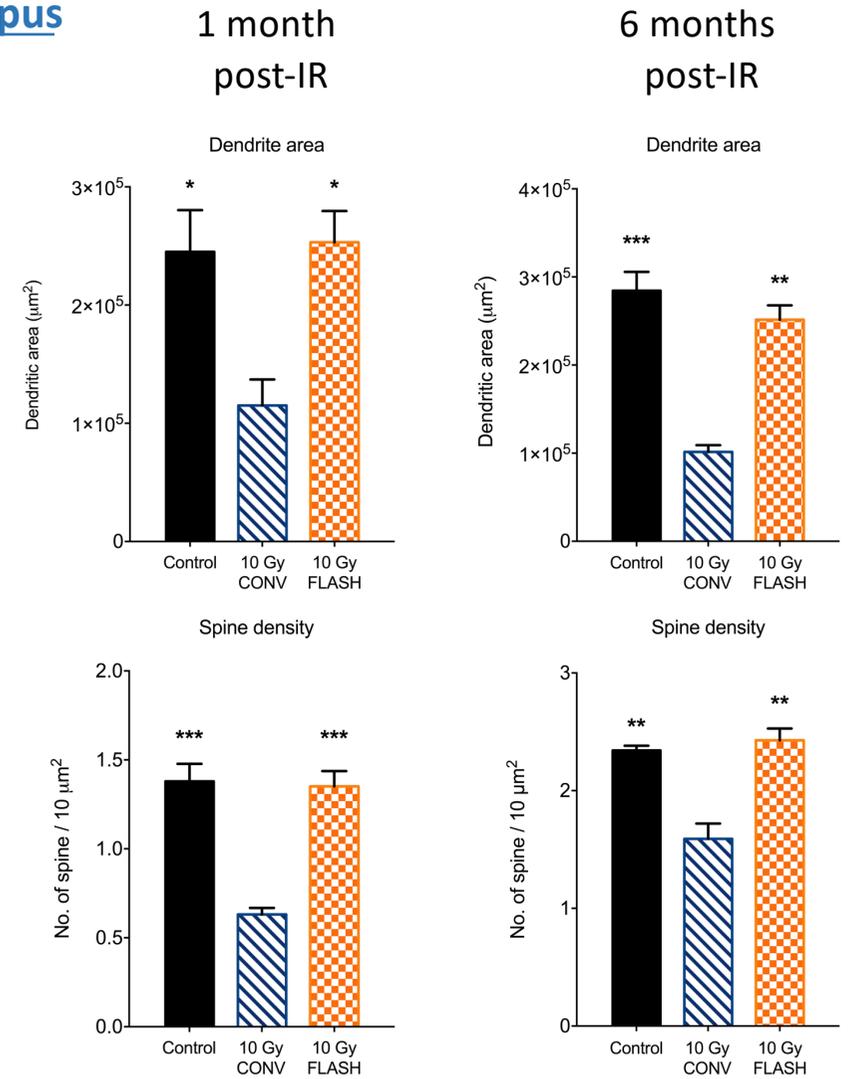
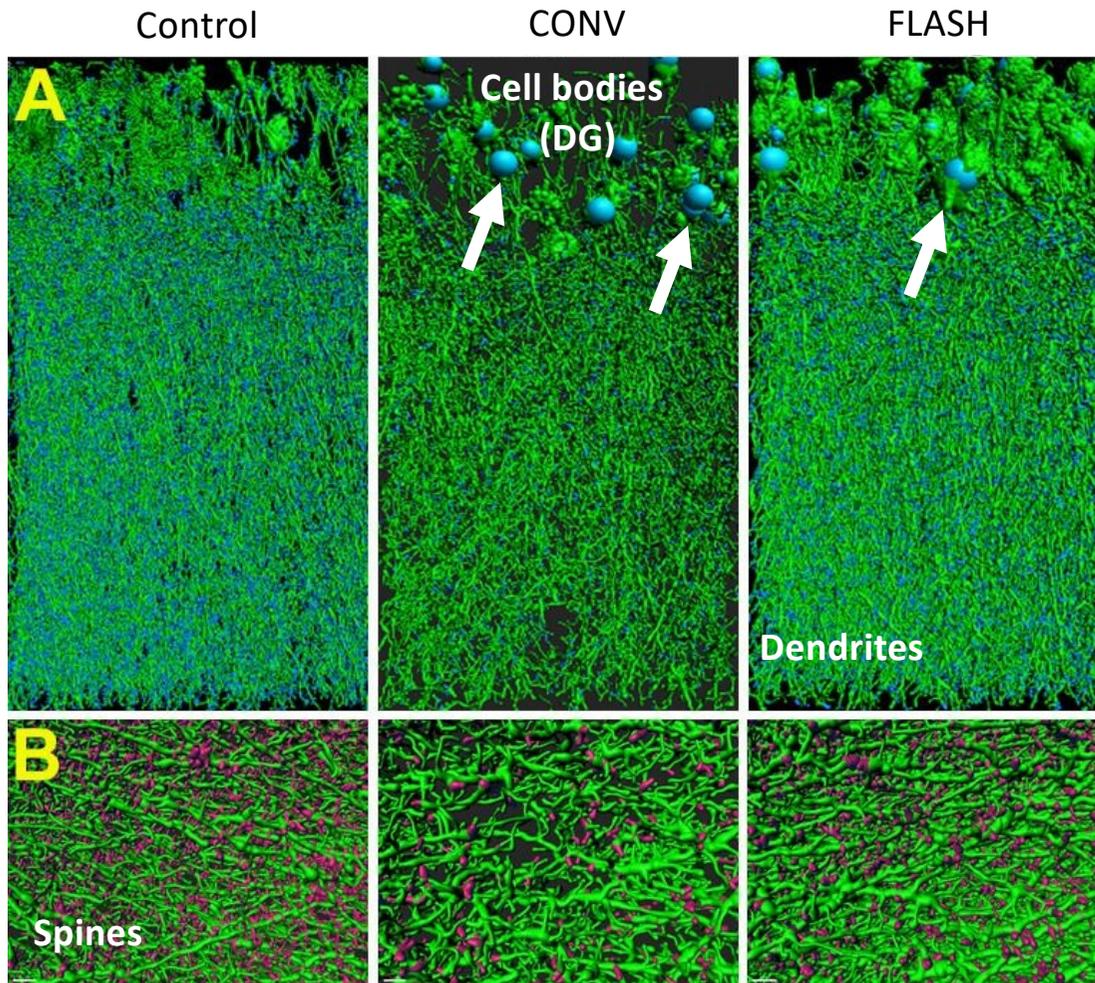


Less Fear-associated behavior and better performance in stimuli dissociation learning



Meilleure performance dans tous les tests après FLASH-RT

Absence of neuronal structure modifications in the hippocampus

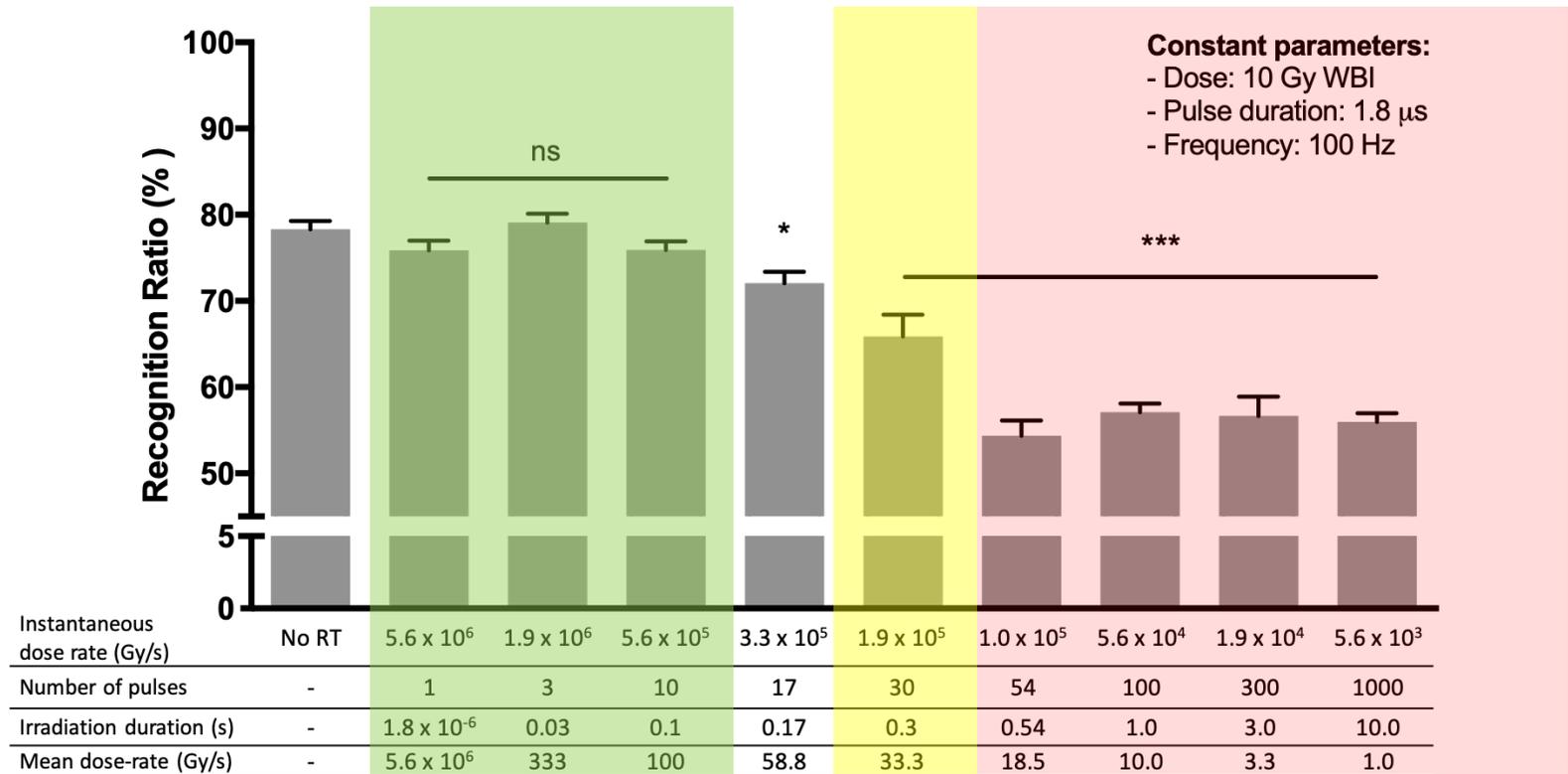


Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s

Pierre Montay-Gruel ¹ • Kristoffer Petersson ¹ • Maud Jaccard • ... Claude Bailat • Jean Bourhis ¹ • Marie-Catherine Vozenin ¹ • Show all authors • Show footnotes

Utilisation des tests cognitifs pour répondre à d'autres questions

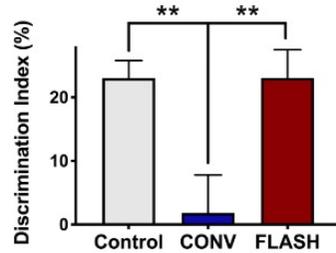
NOR
1 mois post-RT



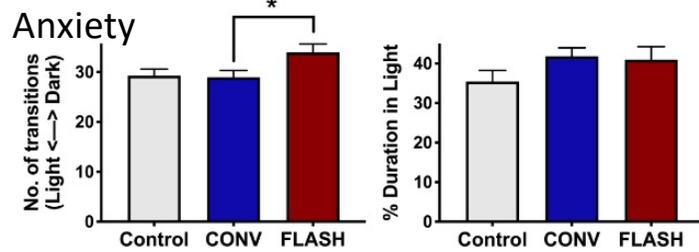
WBRT 8 Gy FLASH / CONV-RT
3 semaines d'âge

Tests cognitifs sur souris juvéniles

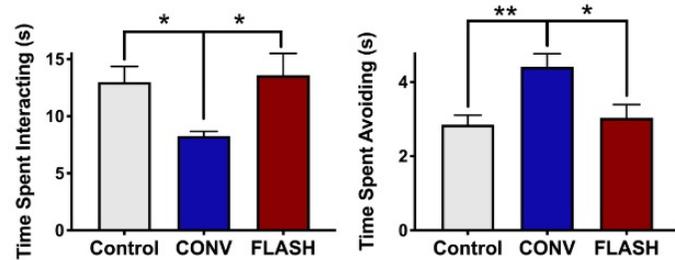
A Novel Object Recognition



B Fear Light-Dark Box Test



C Social Interaction Test

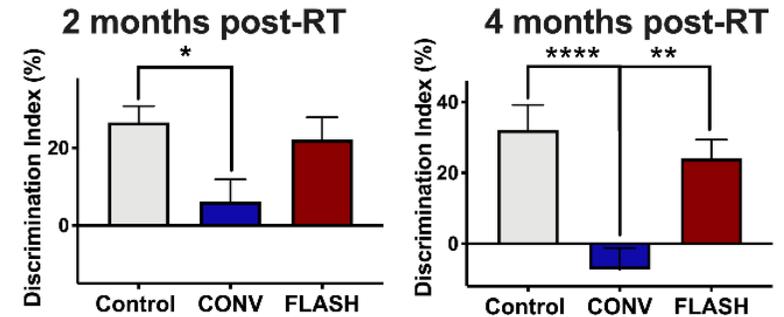


Test Session

A Updated Information

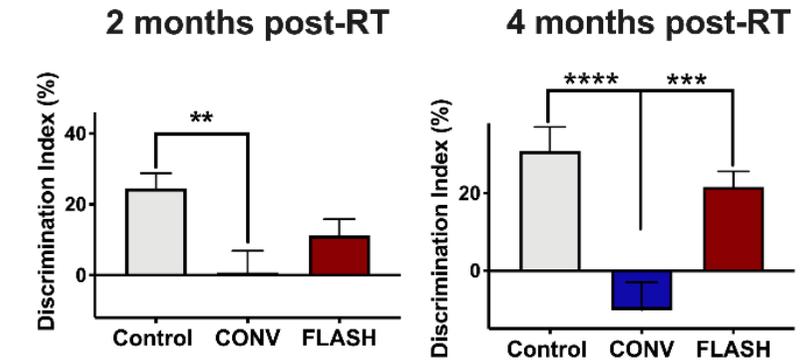
Object location memory

$$A_4 - A_3$$



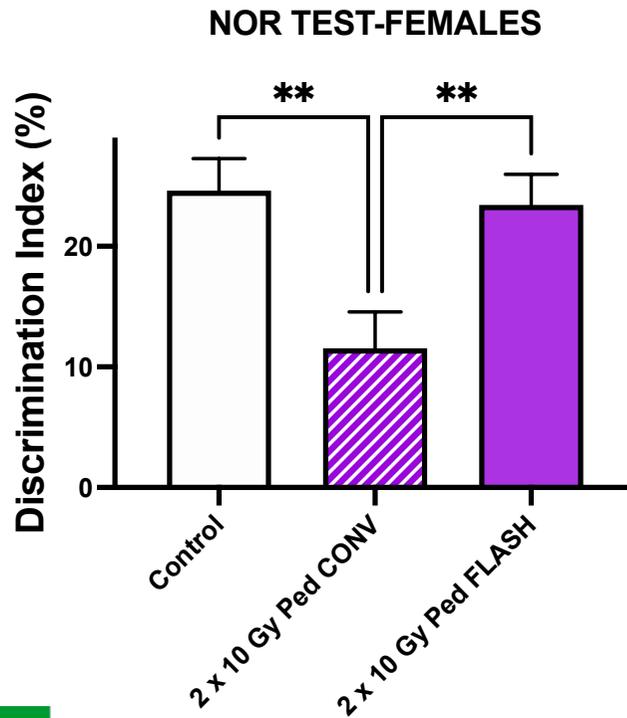
B Original Information

$$A_4 - A_1$$

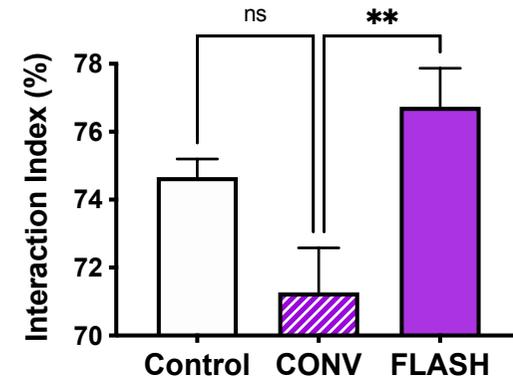


Tests cognitifs après fractionnement

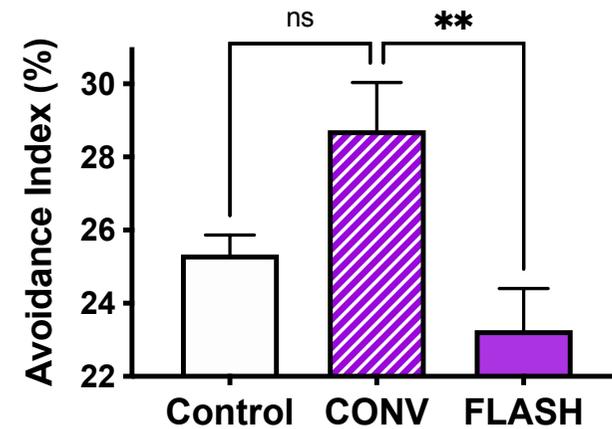
2 x 10 Gy WBRT



Social interactions
(with non irradiated animals)



Interaction Index: $T_{\text{Interacting}} / T_{(\text{Interacting} + \text{Avoiding})} \times 100$

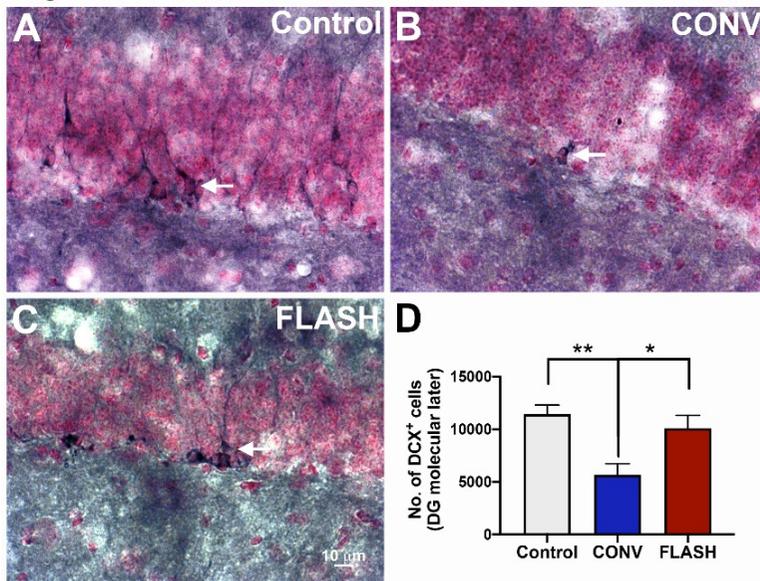


Avoidance Index: $T_{\text{Avoiding}} / T_{(\text{Interacting} + \text{Avoiding})} \times 100$

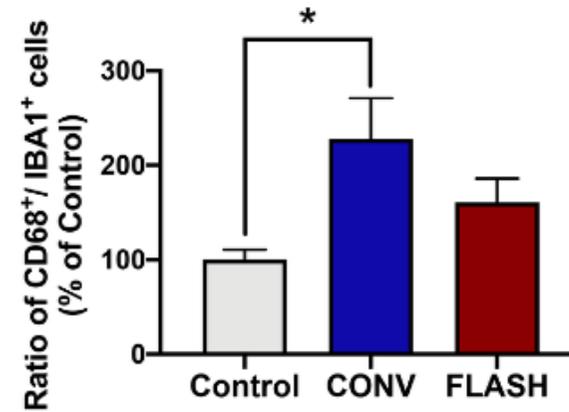


Lien entre cognition et modifications cellulaires

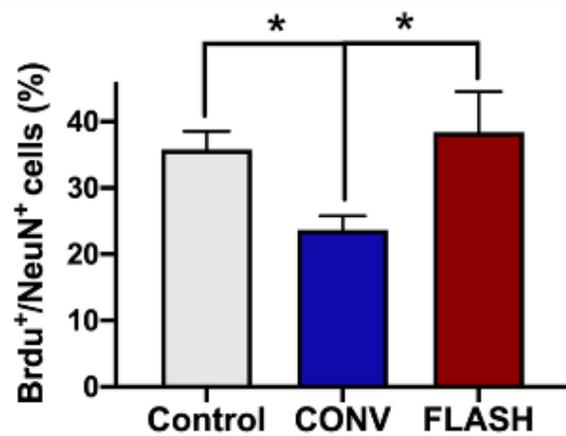
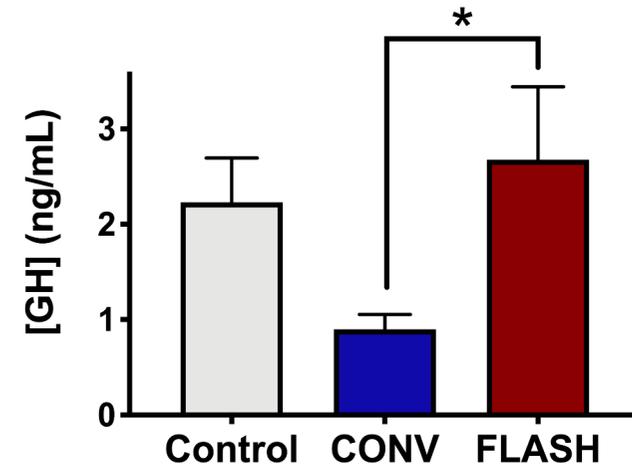
Absence of neurogenesis impairment



Absence of neuroinflammation

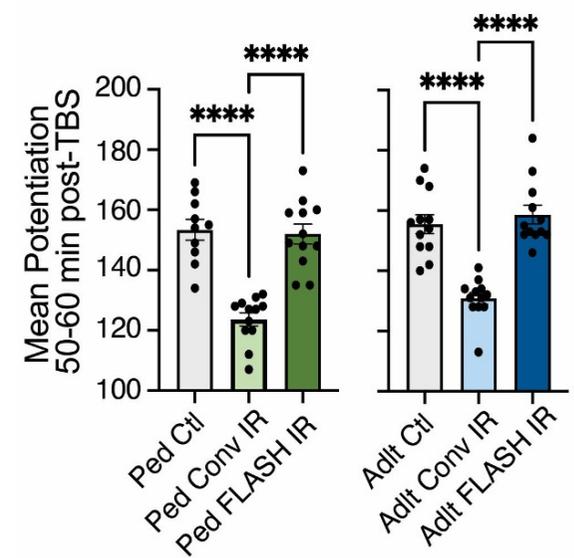
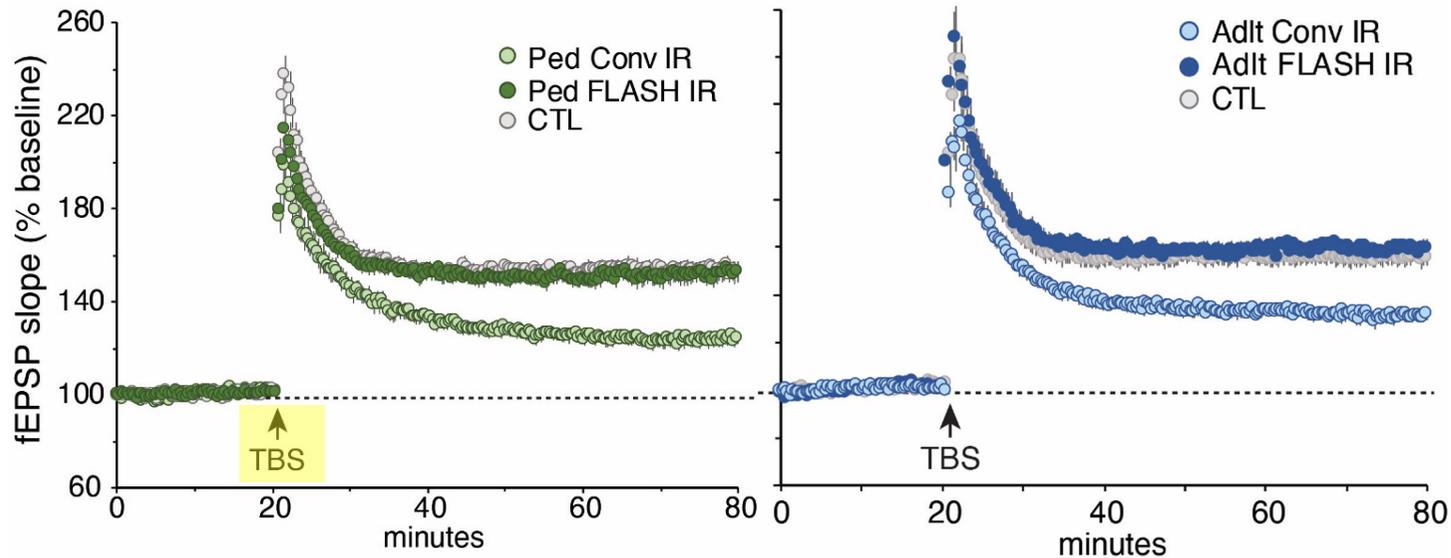


Preservation of the endocrine system

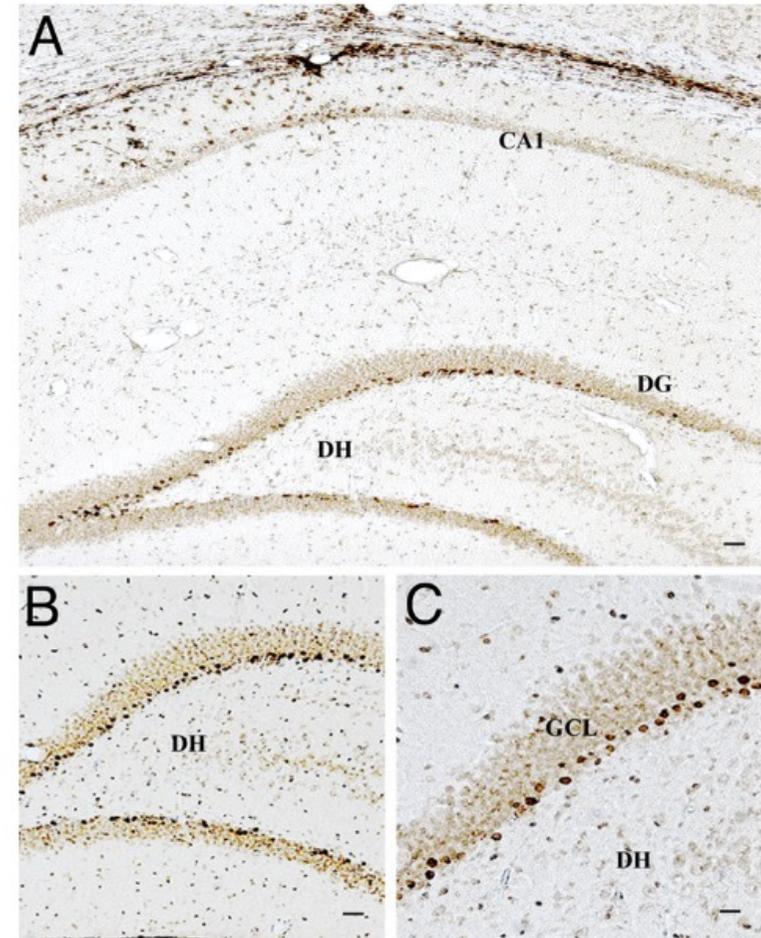
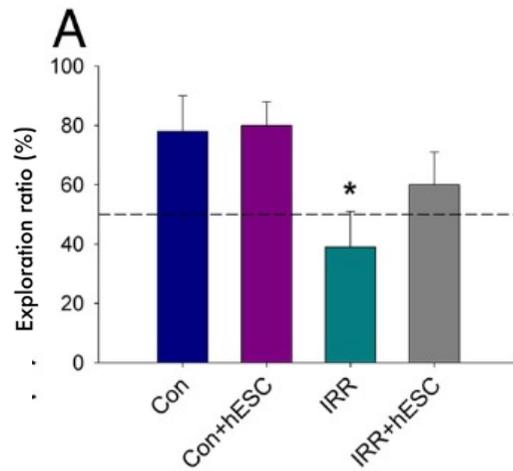
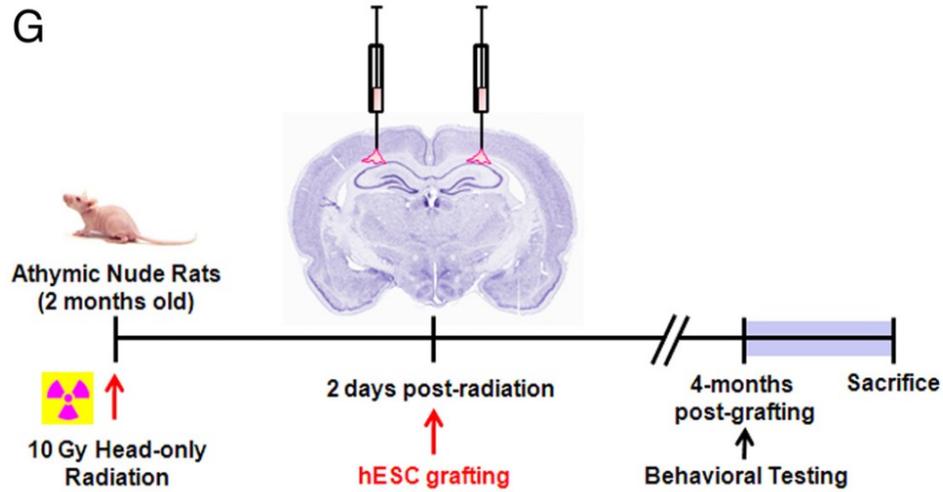


Lien entre cognition et modifications cellulaires

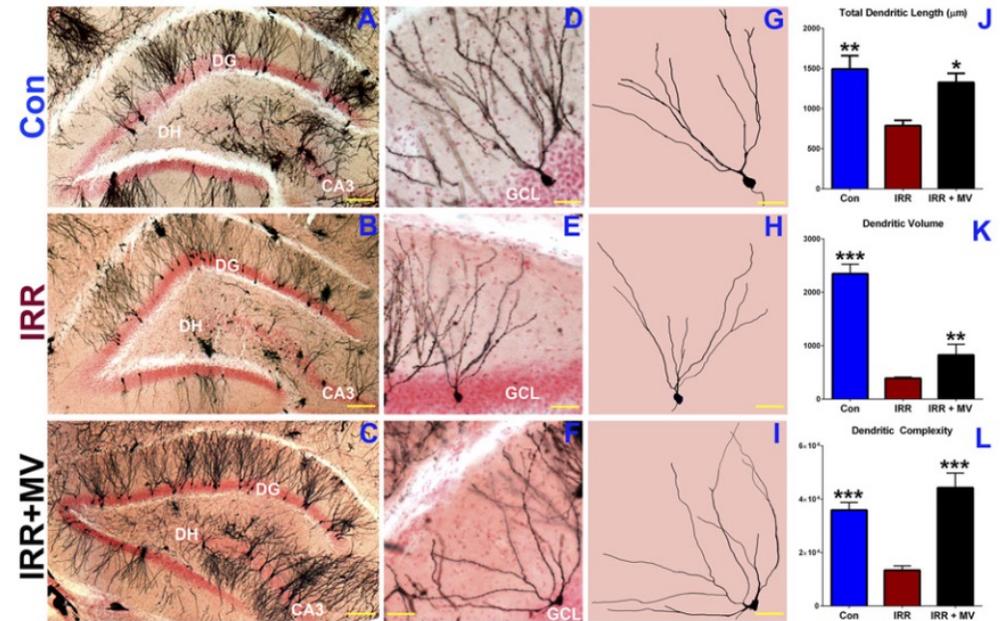
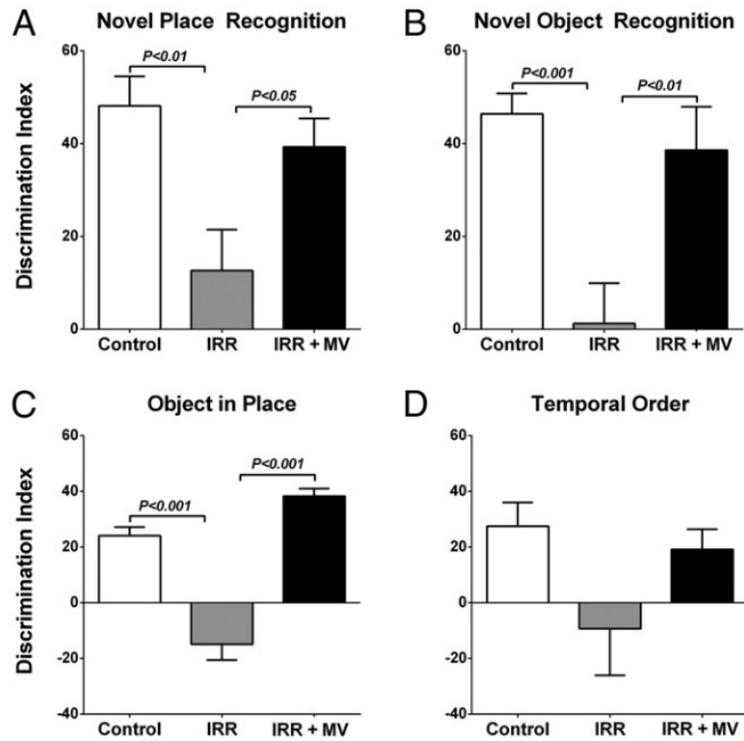
Potentialisation à long terme
Consolidation de la synapse = mémorisation



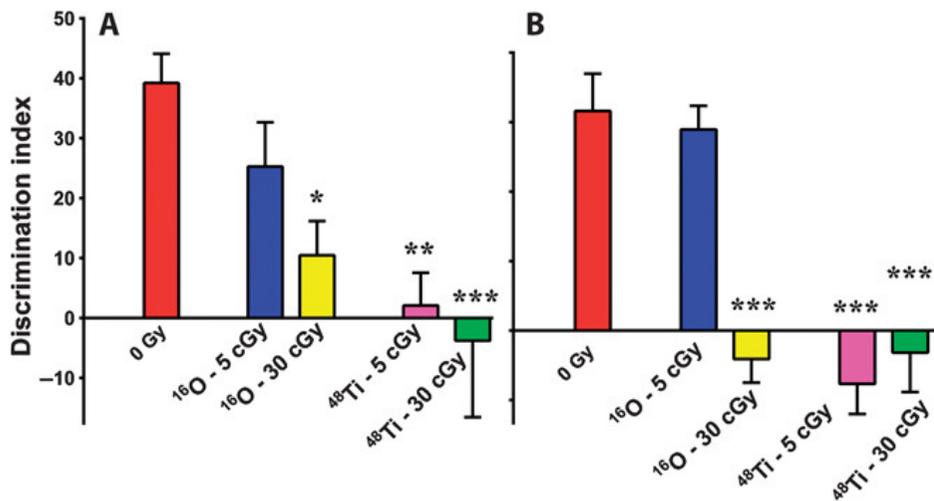
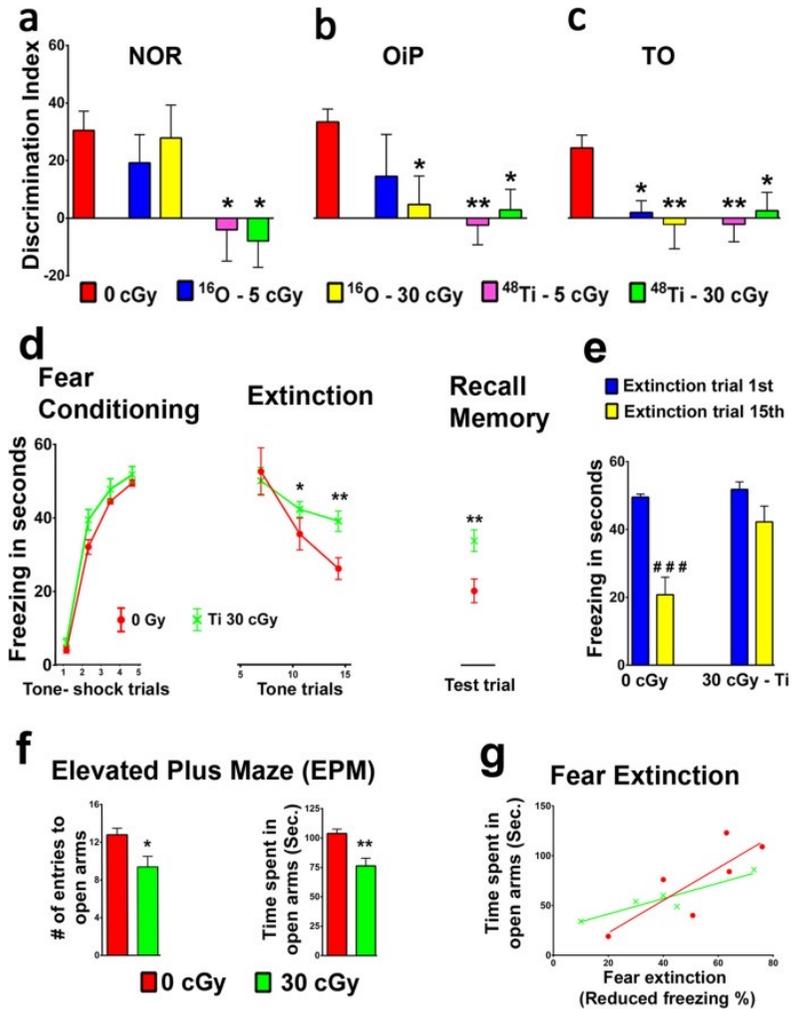
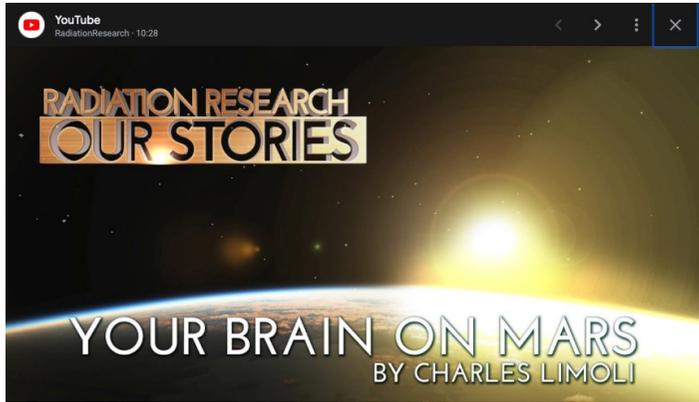
Thérapies cellulaires préventives



Thérapies cellulaires preventives exosomes

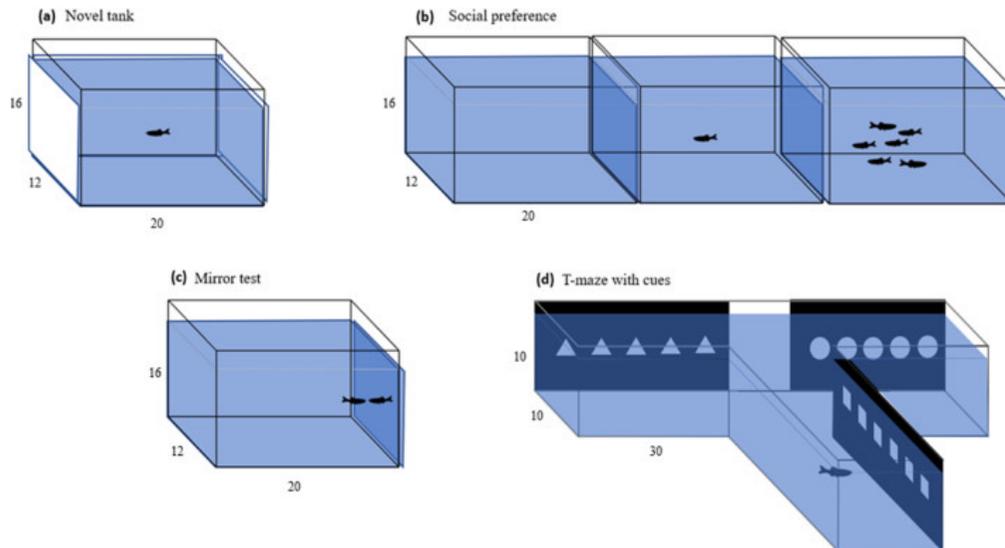
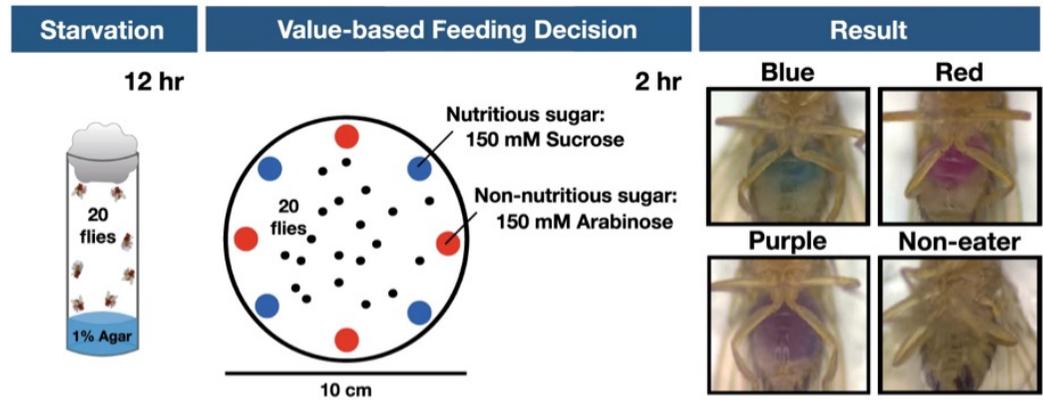


Exposition aux radiations cosmiques



Parihar et al. (multiple publications)

Autres modèles animaux



Que retenir?

Altérations cognitives radio-induites

- Processus complexe et mécanisme exact peu connu
- Impact délétaire à échelle individuelle et sociétale

Traitements / prévention

- Diminution des doses, des volumes...
- Absence de traitement de prévention, mitigation, réversion
- Recherche préclinique
 - Drogues
 - FLASH
 - Thérapies cellulaires

Modèles animaux d'exploration cognitive

- Modèles rongeurs très répandus
- Invertébrés de plus en plus
- Possibilité d'explorer multiples processus cognitifs
 - Mémoire(s)
 - Peur et anxiété
 - Interactions sociales

Champs d'application

- Radiothérapie
- Exploration spatiale
- Faibles doses, expositions accidentelles, radiologie

