



Des chercheurs exposent en détail les dommages cérébraux causés par la chimiothérapie

22 avril 2008



Un médicament couramment utilisé pour la chimiothérapie cause la mort de cellules saines du cerveau bien après que le traitement ait cessé, et ceci pourrait être l'une des causes sous-jacentes des effets secondaires cognitifs - appelé «troubles cognitifs reliés à la chimiothérapie» - dont plusieurs patients cancéreux souffrent. C'est la conclusion d'une étude publiée aujourd'hui dans le Journal of Biology.

Une équipe de chercheurs au Centre médical de l'université de Rochester (URMC) et de l'École de médecine de Harvard ont fait le lien entre le 5-FU (5 fluoro-uracile), très utilisé en chimiothérapie, et l'effondrement progressif des populations de cellules souches et de leur descendantes dans le système nerveux central.

Mark Noble, Ph.D.

«Cette étude est le premier modèle du syndrome de dégénérescence à retardement, qui implique une perturbation globale des cellules formatrices de myéline qui sont essentielles au fonctionnement normal des neurones», affirme **Mark Noble, Ph.D.**, directeur du Stem Cell and Regenerative Medicine Institute de l'université de Rochester et auteur principal de l'étude. «Comme nous connaissons de plus en plus les cellules souches et leur biologie, nous pouvons maintenant commencer à comprendre et à définir les mécanismes moléculaires qui sont derrière les difficultés cognitives qui persistent et qui empirent chez un nombre significatif de patients cancéreux.»

Les patients cancéreux se plaignent depuis longtemps d'effets secondaires neurologiques comme la perte de la mémoire à court terme et, dans les cas extrêmes, les convulsions, la perte de la vue et même la démence. Jusqu'à récemment, ces effets secondaires cognitifs étaient mis sur le compte de la fatigue, de la dépression et de l'anxiété reliée au diagnostic et au traitement du cancer. Mais maintenant, un faisceau grandissant de preuves a documenté l'étendue de ces problèmes, qu'on appelle les «troubles cognitifs reliés à la chimiothérapie». Et bien qu'il soit reconnu de plus en plus par la communauté scientifique que plusieurs agents de chimiothérapie ont un impact négatif sur les fonctions cérébrales d'un certain nombre de patients, les mécanismes précis qui sous-tendent ce dysfonctionnement n'ont pas été identifiés.

Pratiquement tous les survivants du cancer ont une perte de mémoire à court terme et de la difficulté à se concentrer durant et peu après le traitement. Il y a deux ans, une étude par des chercheurs du James P. Wilmot Cancer Center de l'université de Rochester a montré que plus de 82 % des patientes rapportaient souffrir d'une forme ou l'autre de problèmes cognitifs.

Bien que ces effets aient tendance à disparaître avec le temps, un certain nombre de patients, spécialement ceux qui ont reçu de fortes doses de chimiothérapie, commencent à souffrir d'effets secondaires cognitifs des mois et parfois plus, après la fin du traitement et après que les médicaments aient été éliminés de leur corps. Par exemple, une étude récente estime qu'au pays entre 15 et 20 % des 2,4 millions de survivantes du cancer du sein ont des problèmes cognitifs persistants, et ce des

années après le traitement. Une autre étude a montré que 50 % des femmes n'ont pas retrouvé leur niveau antérieur de fonction cognitive un an après le traitement.

Il y a deux ans, le Dr Noble et son équipe ont montré que trois médicaments courants utilisés pour traiter une grande variété de cancers étaient plus toxiques pour les cellules saines du cerveau que les cellules cancéreuses qu'elles étaient censées traiter. Bien que ces expériences aient été parmi les premières à établir les causes biologiques de l'apparition aiguë des troubles cognitifs reliés à la chimiothérapie, elles n'ont pas expliqué l'impact persistant que plusieurs de ces patients vivent.

Les scientifiques ont mené une autre série d'expériences semblables, où ils ont exposé à la fois des populations de cellules individuelles et des souris à des doses de 5-FU (5 fluoro-uracile) comparables à celles qui sont utilisées pour les patients cancéreux. Le 5-FU fait partie d'une classe de médicaments appelés antimétabolites, qui bloquent la division cellulaire, et il est utilisé dans le traitement du cancer depuis plus de 40 ans. Ce médicament, qui est souvent administré en «cocktail» avec d'autres anticancéreux, est couramment utilisé pour traiter le cancer du sein, de l'ovaire, de l'estomac, du côlon, du pancréas, et d'autres formes de cancer.

Les chercheurs ont découvert que des mois après l'exposition à cette substance, des populations spécifiques de cellules du système nerveux central - les oligodendrocytes et les cellules précurseurs qui les produisent - subissaient des dommages si grands qu'en six mois, ces cellules avaient tout simplement disparu chez les souris.

Les oligodendrocytes jouent un rôle important dans le système nerveux central et sont responsables de la production de myéline, cette substance grasse qui recouvre les cellules nerveuses à la manière de l'isolation des fils électriques, et leur permet de transmettre les signaux entre les cellules de façon rapide et efficace. Les membranes de myéline sont constamment remplacées; sans une population saine d'oligodendrocytes, les membranes ne peuvent être renouvelées et finissent par se détériorer, ce qui mène à la perturbation de la transmission normale des influx nerveux entre les cellules.

Ces découvertes vont de pair avec les observations des études des survivants du cancer qui ont des problèmes cognitifs. Des images par résonance magnétique (IRM) du cerveau de ces patients ont révélé un état semblable à la leuco-encéphalopathie. Cette démyélinisation - ou perte de substance blanche - peut être associée à de multiples problèmes neurologiques.

«Il est clair que chez certains patients la chimiothérapie semble déclencher une maladie dégénérative du système nerveux central», dit le Dr Noble. «Comme ces traitements vont clairement demeurer la norme de soin pour les années à venir, il est très important que nous comprenions leur impact précis sur le système nerveux central, et que nous utilisions ce savoir pour découvrir les moyens de prévenir ces effets secondaires.»

Le Dr Noble souligne que tous les patients cancéreux ne souffrent pas de ces difficultés cognitives; trouver pourquoi quelques patients sont plus vulnérables peut être un pas important dans le développement de nouvelles façons de prévenir ces effets secondaires. Grâce à cette étude, les chercheurs ont maintenant un modèle qui, pour la première fois, permet aux scientifiques de commencer à examiner ce trouble de façon systématique.

Les autres chercheurs qui ont participé à cette étude sont Ruolan Han, Ph.D., Yin M. Yang, M.D., Anne Luebke, Ph.D., Margot Mayer-Proschel, Ph.D., tous de URMC, et Joerg Dietrich, M.D., Ph.D., auparavant de URMC et maintenant de l'École de médecine de Harvard. L'étude a été subventionnée par les National Institutes of Neurological Disorders and Stroke, la Komen Foundation for the Cure, et le Wilmot Cancer Center.