

Proposition de sujet de thèse

PROJET PROPOSE

Nom ou Acronyme du projet	SoLo Social cognition Low grade glioma
Titre	Cognition sociale, qualité de vie et gliomes diffus de bas grade
Type de financement du candidat	Salariat
Cotutelle	NON

Proposition de sujet de thèse

Sujet de thèse proposé

En français

Titre

Cognition sociale, qualité de vie et gliomes diffus de bas grade

Résumé (15 lignes)

Les gliomes diffus de bas grade (GDBG) constituent une pathologie d'interface entre les neurosciences et l'oncologie. Les troubles de la cognition sociale sont peu étudiés. Ils sont néanmoins fréquents et peuvent avoir de graves répercussions sur le fonctionnement cognitif global en freinant la réhabilitation socioprofessionnelle. L'ensemble des troubles peut, *in fine*, nuire à la qualité de vie des patients. Nous nous proposons ainsi 1) d'étudier l'évolution des troubles de la cognition sociale au sein d'une population de patients traités pour un GDBG en nous attachant à la prosodie et la mentalisation 2) de corrélérer les troubles décrits à qualité de vie et ce à différentes étapes de de la maladie 3) d'analyser les bases neurales de la mentalisation et de la prosodie.

Nous formulons l'hypothèse que les patients avec de meilleures performances en cognition sociale ont un score supérieur de qualité de vie et que certains traitements peuvent altérer les paramètres étudiés (radiothérapie) alors que d'autres peuvent les préserver sinon les améliorer (chirurgie, chimiothérapies, thérapies ciblées).

Mots-clefs (max. 5)

Cognition sociale + Qualité de vie + Gliomes diffus de bas grade + Prosodie + Mentalisation

Proposition de sujet de thèse

Aide à la rédaction du projet

Développement du sujet

Problématique

Les gliomes sont des tumeurs infiltrant le parenchyme cérébral, engageant systématiquement le pronostic vital (Duffau, 2018). Les gliomes diffus de bas grade (GDBG) constituent le sous-ensemble de gliomes à croissance lente (pente moyenne de 4 mm/an), permettant à la neuroplasticité de se mettre en place (Duffau, 2020). Les GDBG touchent des patients jeunes (âge moyen de 34 ans), leur médiane de survie étant estimée de 13 à 15 ans avec chirurgie précoce (Mandonnet et al., 2017).

Le traitement de première intention des gliomes de bas grade est la chirurgie dont la qualité d'exérèse conditionne le pronostic. Cette dernière doit être idéalement réalisée en condition éveillée avec une cartographie fonctionnelle cortico-sous-corticale peropératoire, du fait du caractère infiltrant de ce type de tumeur. Les tâches testées en peropératoire dépendent des réseaux infiltrés. Effectivement, les patients concernés sont jeunes et l'enjeu de réinsertion socio-professionnelle est alors majeur (Duffau, 2023). Il est donc primordial de s'assurer de la préservation des fonctions cognitives pertinentes tout en maximisant l'exérèse tumorale. Il s'agit donc d'équilibrer la balance onco-fonctionnelle propre à chaque patient dans une optique de médecine personnalisée (Mandonnet et al., 2017).

En seconde intention peuvent-être proposés des traitements comme une chimiothérapie et/ou une radiothérapie dont les impacts sur la cognition ont été démontrés (Blonski et al., 2022 ; Lawrie et al., 2019 ; Atallah et al., 2015), ou une thérapie ciblée par anti-IDH, dont les effets sur la cognition restent à évaluer (AMM en cours d'obtention). Par ailleurs, les interactions entre cognition et qualité de vie sont peu ou mal explorées par les outils actuels.

Au-delà de l'impact des traitements (principalement la chirurgie et la radiothérapie) sur les fonctions exécutives et langagières, des études récentes portent plus spécifiquement sur l'évaluation peropératoire de la cognition sociale, dans sa fonction de reconnaissance des émotions (Herbet et al., 2013 ; Herbet et al., 2014 ; Vilasboas et al., 2017 ; Yordanova et al., 2017). Ces études mettent en évidence les zones fonctionnelles dans la reconnaissance des émotions, à préserver lors de l'exérèse, pour une préservation de la fonction.

La cognition sociale regroupe "l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles et sociales, régulant les relations entre les individus et permettant d'expliquer les comportements humains individuels ou en groupe" (Fortier et al., 2016). La mentalisation (ou théorie de l'esprit) est un concept majeur de la cognition sociale, se définissant comme la "capacité à se former des représentations des états mentaux d'autres personnes et à utiliser ces représentations pour comprendre, prédire, et juger des énoncés et des comportements" (Premack et Woodruff, 1978). Deux types de mentalisation ont été décrits : une mentalisation cognitive (froide), renvoyant à l'attribution de pensées, croyances et intentions aux autres, et une mentalisation



Proposition de sujet de thèse

affective (chaude), régissant l'attribution d'états affectifs, émotions ou sentiments aux autres. Ces deux types de mentalisation seraient relativement indépendants (Duval et al., 2011). A ce jour, dans les GDBG, les études réalisées portent uniquement sur l'évaluation pré-per et postopératoire de la reconnaissance des émotions.

Par ailleurs, la prosodie est une fonction suprasegmentale du langage dont le rôle très important dans la communication orale est communément admis. Elle recense plusieurs paramètres comme l'intonation, l'accent et le rythme (débit et pauses). La prosodie assure trois fonctions : modale (définition du type de phrase), d'organisation (morphosyntaxique et du discours) et expressive (Rossi, 1985). Ainsi la prosodie, comme la mentalisation, instancie des informations pragmatiques et émotionnelles en réception comme en production, ce qui en fait un paramètre important de la cognition sociale. La prosodie n'a pas été étudiée dans le cadre des GDBG.

Les troubles de la cognition sociale peuvent avoir de graves répercussions sur le fonctionnement global, et ainsi freiner considérablement la réhabilitation socioprofessionnelle, l'ensemble de ces troubles pouvant nuire à la qualité de vie des patients (Franck, 2019). Il est alors intéressant d'étudier les troubles de la cognition sociale en lien avec la qualité de vie, élément fondamental dans la prise en charge des patients atteints de GDBG.

Notre objectif principal est alors d'étudier l'évolution des troubles de la cognition sociale en s'attachant particulièrement à la prosodie et la mentalisation, en lien avec la qualité de vie, des patients atteints de GDBG, à chaque étape de leur traitement. Notre objectif secondaire est d'identifier les bases neurales de la mentalisation et de la prosodie.

Nous formulons les hypothèses suivantes :

- Les patients avec de meilleures performances en cognition sociale ont un score supérieur à l'échelle de qualité de vie.
- L'irradiation des structures en jeu dans la mentalisation et la prosodie provoque un déclin en cognition sociale.
- La désinfiltration tumorale par chimiothérapie induit une amélioration des performances en cognition sociale.
- L'infiltration tumorale induit une dégradation des performances en cognition sociale



Proposition de sujet de thèse

Méthode

1. Confirmer l'existence de troubles de la cognition sociale et leur contexte thérapeutique
 - Etat des lieux des troubles de la cognition sociale post-opératoires et post-radiques des patients porteurs d'un GDBG (**évaluations mises en place et faites par la doctorante**)
 - Evaluation de la mentalisation et de la prosodie lors de bilans orthophoniques standardisés (RME, test des faux pas, fausses croyances) (**mise en place et faite par la doctorante**) :
 - pré/per/postopératoires
 - pendant le suivi longitudinal des patients en l'absence de traitement
 - pré/post chimiothérapie
 - pré/post radiothérapie
2. Analyse du lien entre qualité de vie et cognition sociale
 - Evaluation de la qualité de vie à l'aide de grilles et questionnaires (QLQ-C30 et BM-BN20) (**faite par la doctorante en partie**)
3. Etude des bases neurales de la cognition sociale
 - Utilisation du voxel lesion symptom mapping (VLSM) sur les cavités chirurgicales, zone d'irradiation et segmentation tumorale (**participation de la doctorante aux segmentations en imagerie, normalisation des IRM, utilisation des outils de VLSM**)

Faisabilité :

La doctorante présente des compétences en imagerie et dans les évaluations et interprétations des bilans neuropsychologiques des patients porteurs de tumeurs cérébrales. Elle est salariée au CHRU à temps plein et dans le cadre de son activité professionnelle courante sera en mesure d'évaluer directement les patients dans le cadre de son travail de thèse. La bibliographie, le travail sur les images, la collecte des résultats, les analyses statistiques et la rédaction des articles seront réalisés sur un temps dédié et protégé. La thèse sera réalisée à mi-temps avec une collecte de données de durée variable en fonction du traitement considéré (ex : en un an l'ensemble de la file active de patients peut être évalué pour faire un état des lieux mais une évaluation pré-per-post chirurgicale ou chimiothérapie prend 1 an pour un « nouveau » patient. Afin d'atteindre un échantillon suffisant il sera nécessaire de collecter des données pendant 2 ans sur ces sujets.

Une partie des données concernant la prosodie est déjà acquise et disponible et exploitable dans l'année.

Au niveau de l'encadrement, elle bénéficiera des compétences cliniques, d'imagerie et méthodologiques de ses 2 directeurs, de l'aide en statistique d'un autre praticien du service/équipe de recherche.



Proposition de sujet de thèse

Pertinence, impact et valorisation :

Ce travail fera l'objet de publications scientifiques mais aura également un impact sur la pratique clinique en permettant une médecine personnalisée concernant la cognition sociale. En identifiant les facteurs susceptibles d'aggraver la cognition sociale et la qualité de vie, il sera possible au mieux de décider de l'agressivité des traitements à donner en fonction de l'évolution tumorale.

Bibliographie

- Atallah, V., Gariel, F., Gillon, P., Crombé, A., Mazon, J.-J. (2015). Radiotherapy for gliomas in adults : What are the stakes of the follow-up? 19, 603609. <https://doi-org/10.1016/j.canrad.2015.05.012>
- Duffau, H. (2018). Chirurgie éveillée des gliomes cérébraux. 37, 156159. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bloc.2018.06.004>
- Duffau, H. (2020). Functional Mapping before and after Low-Grade Glioma Surgery : A New Way to Decipher Various Spatiotemporal Patterns of Individual Neuroplastic Potential in Brain Tumor Patients. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12092611>
- Duffau, H. (2023). Oncological and functional neurosurgery : Perspectives for the decade regarding diffuse gliomas. 179, 437448. <https://doi-org/10.1016/j.neurol.2023.01.724>
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Laisney, M., Eustache, F. & Desgranges, B. (2011). La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Revue de neuropsychologie*, 3, 41-51. <https://doi.org/10.1684/nrp.2011.0168>
- Fortier J, Besnard J, Allain P. La cognition sociale dans le vieillissement normal et pathologique. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016 ; 14(4) : 438-46 doi:10.1684/pnv.2016.0640
- Franck, N. (2019). Chapitre 13. Remédiation cognitive dans les troubles du spectre de la schizophrénie. Dans : Hélène Amieva éd., *Neuropsychologie en psychiatrie* (pp. 257-270). Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur. <https://doi.org/10.3917/dbu.amiev.2019.01.0257>
- Herbet, G., Lafargue, G., Bonnetblanc, F., Moritz-Gasser, S., & Duffau, H. (2013). Is the right frontal cortex really crucial in the mentalizing network? A longitudinal study in patients with a slow-growing lesion. *Cortex*, 49(10), 2711-2727. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.08.003>
- Herbet, G., Lafargue, G., Bonnetblanc, F., Moritz-Gasser, S., Menjot de Champfleury, N., & Duffau, H. (2014). Inferring a dual-stream model of mentalizing from associative white matter fibres disconnection. *Brain*, 137(Pt 3), 944-959. <https://doi.org/10.1093/brain/awt370>
- Lawrie TA, Gillespie D, Dowswell T, Evans J, Erridge S, Vale L, Kernohan A, Grant R. Long-term neurocognitive and other side effects of radiotherapy, with or without chemotherapy, for glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 8. Art. No.: CD013047. DOI: 10.1002/14651858.CD013047.pub2.



Proposition de sujet de thèse

- Mandonnet, E., Taillandier, L., & Duffau, H. (2017). Preventive management of diffuse low-grade gliomas incidentally discovered : Towards a policy of screening in the general population? 201, 311324. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30504-7](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30504-7)
- Rossi M. 1985, L'intonation et l'organisation de l'énoncé, *Phonetica*, 42, 2-3, 135-153. DOI : [10.1159/000261744](https://doi.org/10.1159/000261744)
- Vilasboas, T., Herbet, G., & Duffau, H. (2017). Challenging the Myth of Right Nondominant Hemisphere: Lessons from Corticosubcortical Stimulation Mapping in Awake Surgery and Surgical Implications. 103, 449456. <https://doi-org/10.1016/j.wneu.2017.04.021>
- Yordanova, Y. N., Duffau, H., & Herbet, G. (2017). Neural pathways subserving face-based mentalizing. 222, 30873105. <https://doi.org/DOI.10.1007/s00429-017-1388-0>