

NeuroPDT

Thérapies photodynamiques
des Gliomes de haut-grade

ONCO-THAI

Thérapies Lasers Assistées
par l'Image pour l'Oncologie

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

Unité Inserm ONCO-THAI

« Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie »

L'Unité Inserm ONCO-THAI « Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie » développe des thérapies minimalement invasives utilisant la lumière laser. Ces thérapies ont recours à l'imagerie multimodalité, en phases pré-opératoire (simulation, planification), per-opératoire (imagerie interventionnelle) ou post-opératoire (suivi, évaluation thérapeutique)

Les principaux programmes de recherche de l'unité concernent :

- ▣ d'une part les cancers localisés de certains organes : prostate, cerveau (glioblastome), col de l'utérus qui consistent à mettre en œuvre des **thérapies focales par laser interstitiel**
- ▣ d'autre part les cancers diffus des cavités péritonéale (carcinose) et pleurale (mésothéliome) qui conduisent à utiliser des **thérapies laser intra-cavitaires**.

Le projet de l'unité s'appuie sur des plateformes techniques (logicielles et matérielles) issues des travaux de recherche menés sur i) la modélisation mathématique de l'interaction lumière - tissu biologique, ii) l'imagerie médicale iii) les travaux de simulation, de planification et de suivi de traitement. Ces plateformes sont essentielles pour la réalisation des études pré-cliniques ou cliniques et à la base des transferts technologiques vers l'industrie.

ONCO

Contexte et enjeux

Avec 2400 nouveaux cas par an en France, le glioblastome est la 3ème cause de décès par cancer chez l'adulte. Il s'agit d'une tumeur incurable dont la médiane de survie est inférieure à 20 mois. La plupart des patients décèdent dans les deux ans. Ce domaine de l'oncologie est l'objet de nombreux travaux de recherches fondamentale et clinique. Le traitement de référence s'appuie sur la chirurgie, la radiothérapie cérébrale et la chimiothé-

rapie. L'objectif de la chirurgie est d'obtenir une réduction maximale du volume tumoral sans altérer le pronostic fonctionnel des patients compte tenu de leur pronostic vital péjoratif. Néanmoins, même en cas de traitement chirurgical satisfaisant, le caractère invasif et rapidement proliférant du glioblastome ne permet pas son contrôle par les protocoles thérapeutiques conventionnels. De fait, les patients, dont la localisation tumorale ne permet pas la chirurgie, présentent une survie limitée.

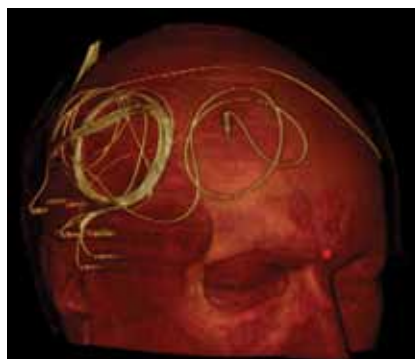
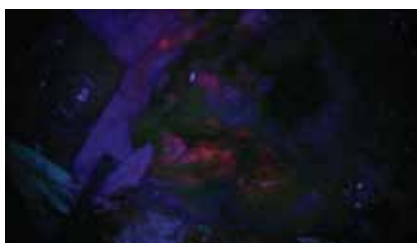
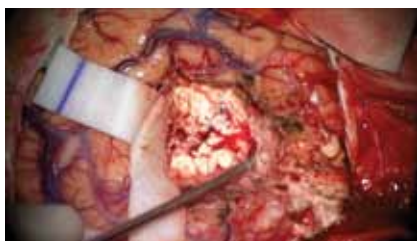
La thérapie photodynamique (PDT) consiste en l'exposition à une lumière laser de cellules tumorales photosensibilisées par l'administration générale ou locale d'un agent pharmacologique. Nos recherches s'articulent autour de l'acide 5-Aminolévulinique (5-ALA) qui induit une accumulation relativement spécifique d'un photosensibilisant : la protoporphyrine IX (PPIX). Ce photosensibilisant, qui est présent uniquement dans les cellules tumorales, entraîne leur destruction spécifique lors de l'illumination tout en permettant de préserver les tissus sains.

Illustration de la fixation sélective observée en microscopie, la tumeur apparaît clairement contrastée par rapport aux tissus sains avoisinants



L'objectif du projet NeuroPDT de l'unité OncoThAI est de développer un schéma de thérapie photodynamique efficace, reproductible et sélectif, utilisant le 5-ALA. Aujourd'hui, si le travail expérimental en cours confirme l'efficacité de la thérapie laser 5-ALA ainsi que l'innocuité de son mode d'administration, cette thérapie pourrait rapidement faire l'objet d'applications en clinique humaine. Notamment grâce au Gliolan qui utilise le même principe actif pour visualiser la tumeur lors de la chirurgie et qui dispose déjà d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la chirurgie des gliomes.

Vues de l'intervention neurochirurgicale (a) sous lumière blanche (b) sous lumière bleue, indiquant au neurochirurgien le reliquat de cellules tumorales



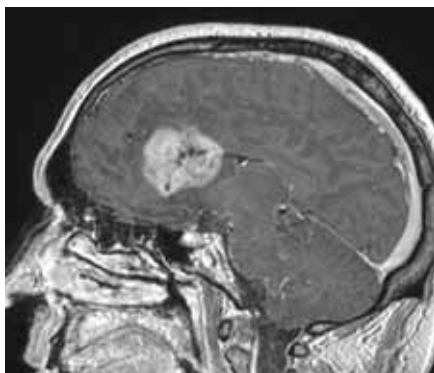
Représentation de l'implantation de fibres optiques intracérébrales pour le traitement des glioblastomes, fibre optique diffusante développée par l'unité

Dans un contexte de thérapie, l'illumination des cellules photosensibilisées peut-être produite selon deux procédés : l'exposition à une lumière rouge du foyer opératoire pendant l'intervention ou l'insertion de fibres optiques intracérébrales, dans le cas d'un traitement à distance de la chirurgie. Cette dernière solution pourrait, par ailleurs, représenter une option thérapeutique décisive pour les patients présentant un glioblastome inopérable ou en récurrence. L'évaluation de ce développement clinique pourrait faire l'objet d'un programme de recherche clinique.

ONCO

A terme, les résultats attendus sont ceux d'une amélioration significative de la survie consécutive à une diminution sélective de la tumeur, contrôlée par Imagerie par Résonance Magnétique.

Image IRM d'un Glioblastome



Objectifs

La finalité du projet est de proposer deux modalités distinctes de traitement : **thérapie photodynamique per-opératoire (perPDT)** et **thérapie photodynamique interstitielle (iPDT)**. En effet, ces deux solutions sont complémentaires puisque la perPDT est un complément thérapeutique prometteur pour enrichir l'arsenal thérapeutique actuel (chirurgie-radiothérapie-chimiothérapie) et l'iPDT constitue une modalité nouvelle pour la prise en charge des glioblastomes non-opérables.

Inclure ces solutions dans la prise en charge du patient nécessite de décomposer la recherche en plusieurs étapes : étude préclinique – étude clinique – développements méthodologiques.

L'étude pré-clinique est réalisée sur un modèle animal. La technique consiste en la greffe de tumeurs intracérébrales chez le rat. Les travaux menés au CRAN à Nancy, ont d'ores et déjà validé la faisabilité du concept qui consiste à réaliser la iPDT guidée par IRM. Réalisées au Département Hospitalo-Universitaire de Recherche Expérimentale de Lille (DHURE), l'enjeu de ces expérimentations est multiple. Tout d'abord, cette étude doit permettre d'évaluer le bénéfice en terme de survie du traitement du glioblastome suite à l'illumination au moyen de fibres optiques.

Ces fibres optiques couplées à une diode laser permettent une illumination focalisée de la zone tumorale. Ainsi, l'hypothèse que nous souhaitons tester est la réponse du glioblastome au traitement PDT.

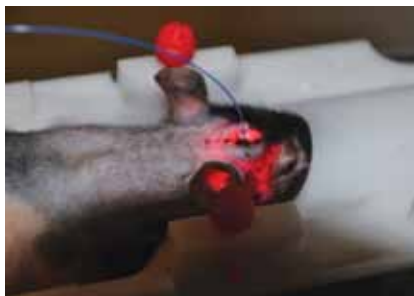
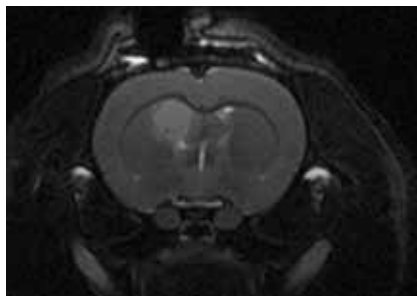


Image IRM d'une tumeur après greffe sur modèle animal / illumination de la tumeur photosensibilisée

Sur un autre plan, cette étude doit nous permettre d'optimiser les modalités de traitement, de maîtriser l'ensemble des éléments de la chaîne de traitement (planification – traitement – suivi) et finalement de valider la preuve de concept de la PDT.

L'étude clinique doit valider l'ensemble des développements mis

en œuvre pour délivrer de façon optimale le traitement. Ces développements s'étendent du diagnostic au suivi post-traitement.

Les développements méthodologiques concernent à la fois le traitement de l'image et les modalités de traitement en iPDT ou per-PDT.

Aujourd'hui, une étude approfondie des techniques d'imagerie est mise en place afin de définir les meilleures solutions pour la planification, le guidage et le suivi du traitement. Le panel d'imagerie étudié concerne à la fois l'imagerie métabolique par Tomographie par Emission de Positons (PET) et l'IRM.

Dans ce contexte, des algorithmes de segmentation en TEP sont développés de manière à quantifier précisément l'activité métabolique de la tumeur. Cette étape est primordiale car l'imagerie TEP combinée aux images IRM utilisées lors du diagnostic permettra de mieux définir les limites de l'envahissement tumoral et ainsi adapter la méthodologie de traitement et mieux cibler la thérapie. Concernant le guidage des fibres optiques intracérébrales, des outils de segmentation du réseau vasculaire sont en cours de validation. En effet, la connaissance exacte du réseau vasculaire cérébral sur le trajet des fibres est essentielle pour garantir leur insertion sans risque d'hémorragie.

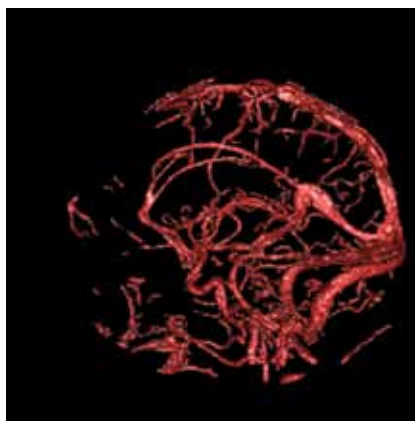


Image du réseau vasculaire cérébral vue en 3D

Résultats attendus

Finalement, ces travaux permettront de lever les verrous limitant l'utilisation de cette technique pour le traitement de ces tumeurs toujours incurables. Le traitement laser PDT pourrait rapidement compléter l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des glioblastomes, voire même devenir une nouvelle solution thérapeutique pour les localisations tumorales inopérables.

Contacts

Maximilien Vermandel (m-vermandel@chru-lille.fr)

Serge Mordon (serge.mordon@inserm.fr)

Nicolas Reyns (nicolas.reyns@chru-lille.fr)

Unité ONCO-THAI

Institut Hippocrate - CHRU de Lille

152, rue du Dr Yersin

59120 Loos

www.onco-thai.fr

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale