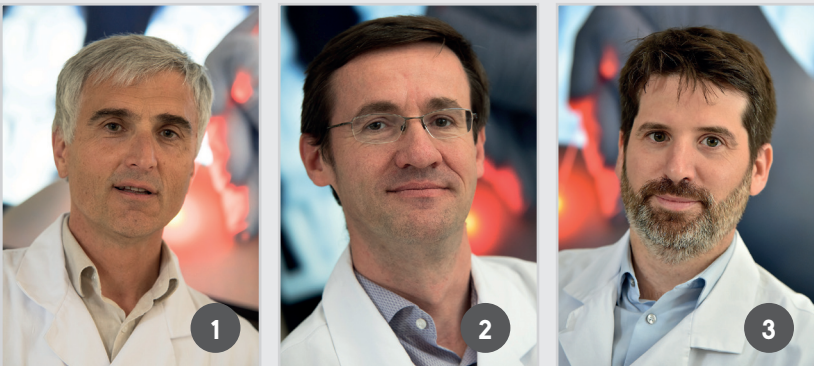


TECHNOLOGIE LASER INNOVANTE **POUR LA THERAPIE DU GLIOBLASTOME**



La prise en charge du glioblastome

vue par les chercheurs de l'unité ONCO-THAI 1189



1 - Serge MORDON.

- > Directeur de l'unité Onco-THAI 1189
- > Biophysicien - Directeur de recherche Inserm
- > Inserm

2 - Nicolas REYNS.

- > PU-PH,
- > Neurochirurgien
- > CHU de Lille
- > Chercheur au sein de l'unité Onco-THAI 1189

3 - Maximilien VERMANDEL.

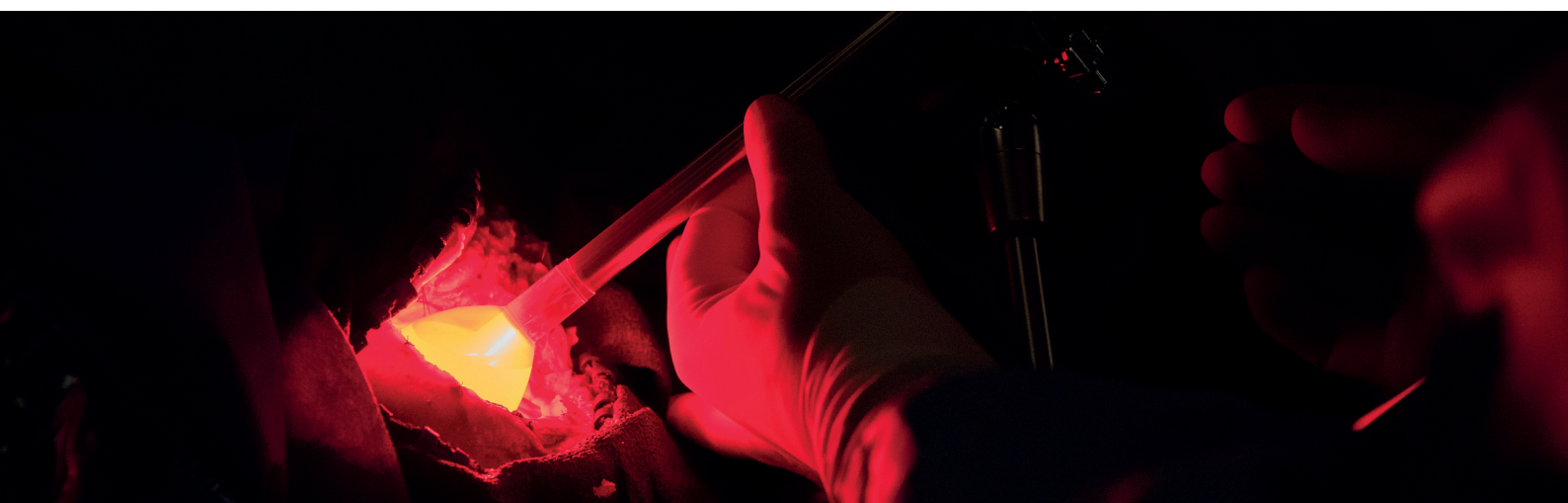
- > MCU-PH,
- > Physicien Médical
- > CHU de Lille
- > Co-Directeur de l'unité Onco-THAI 1189

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive maligne la plus fréquente chez l'adulte, avec une incidence de 4/100 000 (20.000 cas/an en Europe) et reste la 3^{ème} cause de décès par cancer chez le jeune adulte (entre 15 et 35 ans). Il s'agit d'une tumeur incurable pour laquelle une survie très limitée est à déplorer (médiane inférieure à 18 mois avec le traitement conventionnel). Aujourd'hui, le traitement de référence s'appuie sur la chirurgie, la radiothérapie cérébrale et la chimiothérapie.

L'optimisation de la chirurgie reste un enjeu significatif afin d'améliorer la survie sans progression et la survie globale. En effet, même en cas de traitement chirurgical satisfaisant, le risque de récurrence tumorale est très élevé et le pronostic demeure très péjoratif.

A Lille, l'unité ONCO-THAI 1189 (Inserm, Université de Lille, CHU de Lille) travaille au développement de nouvelles prises en charge grâce à la thérapie photodynamique. Cette technique consiste en l'exposition à une lumière laser de cellules tumorales photosensibilisées par l'administration d'un agent pharmacologique. Lors de l'illumination par un laser, ce photosensibilisateur entraîne la destruction spécifique des cellules tumorales tout en préservant les tissus sains.

Évaluée dans l'étude INDYGO à promotion du CHU de Lille et coordonnée par le Pr REYNS en collaboration avec le Pr MORDON et le Dr VERMANDEL, l'association d'un nouveau dispositif d'illumination laser peropératoire à une molécule photosensibilisatrice pour le traitement de glioblastomes nouvellement diagnostiqués est **unique au monde**.





Comment soigne-t-on aujourd'hui le glioblastome ?

Le glioblastome est la plus fréquente des tumeurs primitives du cerveau avec une incidence de 4 pour 100 000 habitants ce qui représente 20 000 nouveaux cas environ par an en Europe et 15 000 aux Etats-Unis.

« Face à la progression rapide du glioblastome, une stratégie thérapeutique agressive est recommandée par les experts européens qui ont établi un standard de soin. Ce standard inclut la chirurgie, lorsqu'elle est possible, une radiothérapie et chimiothérapie concomitantes et adjuvantes afin de retarder la récurrence qui reste inéluctable. »

Ce cancer constitue le plus haut grade des tumeurs primitives cérébrales appelées gliomes qui sont généralement classés selon quatre grades. Avec les progrès actuels de la biologie moléculaire, une surclassification des glioblastomes devient possible en fonction du profil moléculaire de la tumeur. Cette nouvelle classification permet de mieux appréhender la maladie et ainsi personnaliser le traitement du patient.

Quels sont les risques de handicaps et de récurrence ?

« Un déficit neurologique transitoire ou permanent reste le risque principal de la chirurgie ou de la radiothérapie en fonction de la localisation de la tumeur. »

Des déficits neurologiques peuvent survenir en fonction de la localisation de la tumeur, cela peut, par exemple, être une hémiparésie en cas d'atteinte de la zone motrice, des troubles de la vision ou de la parole.

Le développement d'une technique permettant de minimiser le risque chirurgical en associant la chirurgie à une procédure de thérapie peropératoire complémentaire est un enjeu important dans la prise en charge du glioblastome. En janvier dernier, le CHU de Lille a lancé officiellement l'étude INDYGO.

Quel est l'objet de l'étude ?

Même dans le cas d'une chirurgie complète contrôlée par IRM, les tissus sains avoisinants restent envahis par des cellules tumorales éparses et non visibles lors de l'intervention. Ces cellules sont le siège de la récurrence. L'idée portée par notre approche est de traiter sélectivement ces cellules résiduelles, en épargnant le tissu cérébral sain.

« Le principe repose sur la combinaison d'un agent pharmacologique photosensibilisateur et une illumination à l'aide d'un laser. »

Quelques heures après l'administration de la molécule, le photosensibilisateur est intégré spécifiquement au sein des cellules tumorales. L'illumination par une lumière laser pendant la chirurgie entraîne une réaction photochimique responsable de leur destruction tout en épargnant les cellules saines pour lesquelles il n'y a pas d'accumulation du photosensibilisateur.

« Un nouveau dispositif médical a été imaginé et développé par les chercheurs de l'unité I 189 - ONCO-THAI pour déposer la juste dose de lumière laser au sein de la cavité opératoire. »

Ce dispositif permet de s'adapter à la cavité opératoire pour illuminer de façon homogène les parois et ainsi traiter les cellules résiduelles échappant à la chirurgie. Il se compose d'un ballonnet remplissable, d'un guide afin de sécuriser à la fois le dispositif et de faire passer la lumière laser directement dans le cerveau grâce à une fibre optique et d'un laser médical dédié.

Le protocole INDYGO vise à évaluer la thérapie photodynamique pour traiter des glioblastomes nouvellement diagnostiqués. Une technique qui n'a jamais été proposée auparavant. Dix patients seront inclus dans cette étude pour vérifier dans un premier objectif la faisabilité et l'innocuité de la méthode. Secondairement et en amont d'une étude à plus grande échelle, l'étude doit permettre d'observer les premiers effets sur la survie sans progression et la survie globale des patients ainsi que leur qualité de vie.

Les patients inclus dans l'étude bénéficieront en parallèle du traitement conventionnel afin d'observer les synergies éventuelles avec notre solution thérapeutique. Outre l'innovation méthodologique, l'application de cette thérapie à cette population de patients constitue une autre originalité du projet puisqu'il s'agit de la **1ère étude de thérapie photodynamique réalisée pendant la chirurgie et en complément du standard de soin.**

Quelles sont les prochaines étapes de la recherche ?

« Après l'étude INDYGO, une étude est prévue à l'échelle européenne pour démontrer le bénéfice de la thérapie et espérer l'intégrer dans la prise en charge courante. »

L'équipe de recherche ONCO-THAI, coordonne un réseau de partenaires scientifiques, SYNAPS (www.synaps-project.eu) visant à déployer cette recherche au niveau européen. Ce réseau associe des équipes de recherche, des industriels et des cliniciens experts et sensibilisés à la prise en charge de cette maladie.

Quels ont été les atouts lillois pour développer cette technique innovante ?

La convergence de cliniciens, de physiciens, de méthodologistes et de spécialistes de la recherche académique et clinique permet de réunir un champ de compétences étendues au sein d'une même unité de recherche. Cette expertise transversale a permis d'identifier le besoin, de proposer et de développer les solutions technologiques, de les évaluer et de les valider en laboratoire pour finalement les mettre en œuvre en recherche clinique. Tout cela n'est possible que grâce à des échanges permanents entre ces différentes compétences, une présence continue dans les services hospitaliers et une immersion dans la réalité de soins.

« L'excellence du plateau technique de neurochirurgie du CHU de Lille et le référencement de son équipe dans la prise en charge de la pathologie sont également des clés pour l'émergence d'innovations »

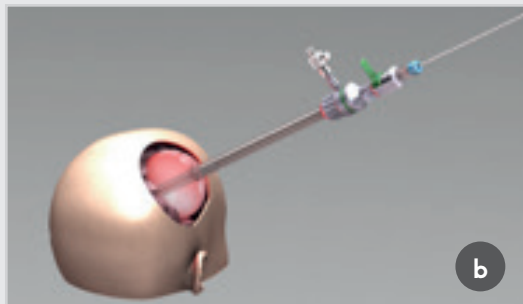
« Ce travail de recherche académique, du développement de la technique jusqu'au lit du patient, est soutenu par l'Université de Lille, l'Inserm et le CHU de Lille par le biais de ses cliniciens et des équipes de coordination de recherche clinique.»





La thérapie photodynamique (PDT) consiste en l'administration d'un photosensibilisateur qui s'accumule spécifiquement au niveau des cellules tumorales. Une fois activé par une illumination laser à une longueur d'onde spécifique, il permet la destruction des tumeurs tout en préservant les tissus sains.

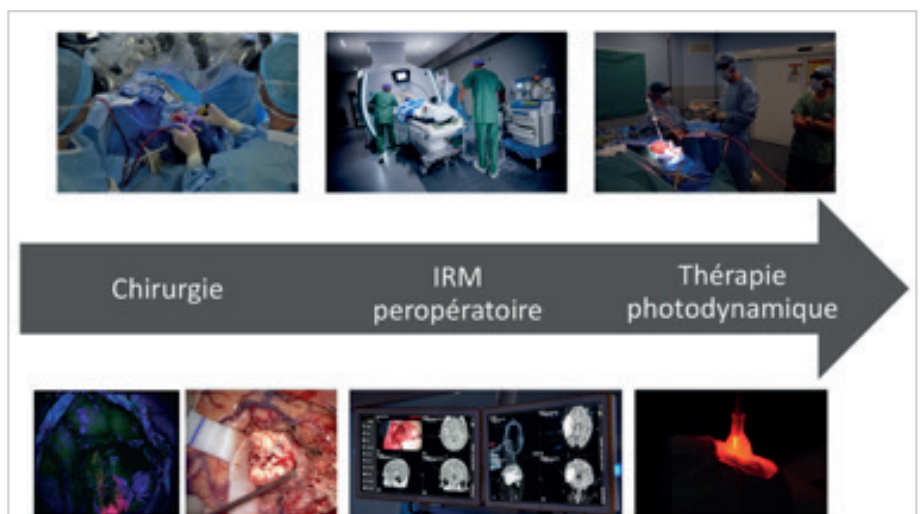
Le dispositif créé pour réaliser la procédure a été conçu de manière à être inséré dans la cavité opératoire pendant la chirurgie afin de réaliser une diffusion optimale de la lumière laser et ainsi traiter les cellules à distance de la paroi de la cavité.



› Modélisation 3D
du dispositif d'illumination laser (a)
et vue opératoire (b)

Après l'administration du photosensibilisateur, la procédure chirurgicale intégrant la PDT proposée dans l'étude INDYGO est séquencée en 3 temps :

- > Chirurgie sous microscope guidée par fluorescence
- > IRM per opératoire
- > Installation du dispositif d'illumination et traitement PDT



A notre connaissance, aucun essai de PDT 5-ALA pendant la chirurgie n'a été mené à ce jour pour traiter des glioblastomes nouvellement diagnostiqués. Un tel essai est donc une perspective innovante, le 5-ALA étant très prometteur dans la littérature, à la fois sur le plan de l'efficacité et sur le plan de la tolérance.

L'UNITE 1189 - ONCO-THAI



ONCO-THAI "Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie" est une unité mixte de recherche associant l'Inserm, l'Université de Lille et le CHU de Lille, créé en 2005. Renouvelé sous le label UMR Inserm 1189, le laboratoire est situé sur le campus de l'hôpital universitaire de Lille. Il bénéficie d'un environnement clinique et technologique favorable à la mise en place d'une recherche translationnelle.

ONCO-THAI développe des thérapies minimalement invasives utilisant la lumière laser. Ces thérapies ont recours à l'imagerie multi modalité, en phases préopératoire (simulation, planification, etc.), peropératoire (imagerie interventionnelle) ou post-opératoire (suivi, évaluation thérapeutique, etc.).

L'équipe de recherche constituée par ONCO-THAI rassemble des chercheurs issus de différentes spécialités. Physiciens, Mathématiciens, Informaticiens et Automaticiens travaillent en étroite collaboration avec les équipes médicales impliquées pour développer de nouvelles solutions thérapeutiques. Grâce cette configuration pluridisciplinaire, ONCO-THAI est promoteur de plusieurs études cliniques permettant d'évaluer les différentes technologies développées au laboratoire.

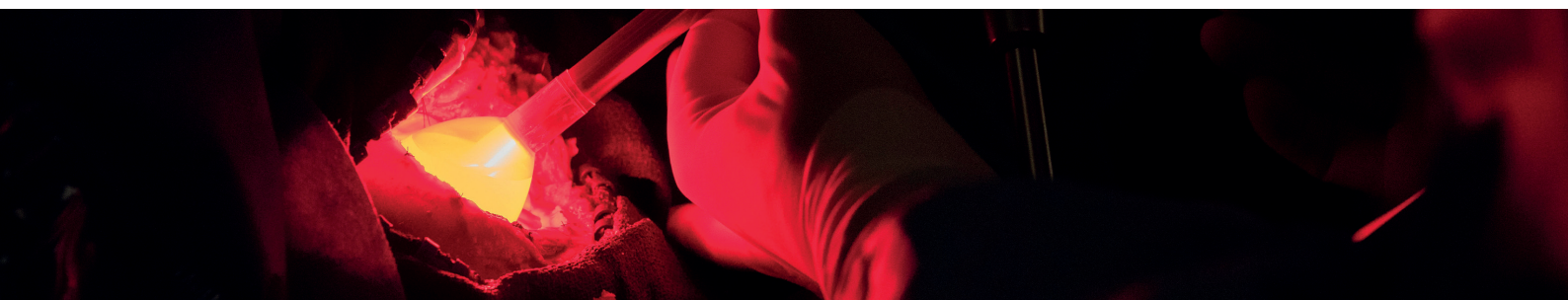
ONCO-THAI s'attache à maîtriser l'ensemble du processus pour mener une recherche appliquée et applicable. Ses compétences s'étendent ainsi du développement de preuves de concept aux applications en clinique et impliquent donc un savoir-faire dans le design original de dispositifs médicaux, le développement de logiciels d'aide au traitement ou la mise en place et la réalisation d'évaluations précliniques et cliniques.

Aujourd'hui, ONCO-THAI est impliqué dans plusieurs études cliniques résultant de ses travaux de recherches en Urologie, Gynécologie, Neurochirurgie, Dermatologie ou Chirurgie thoracique et est un acteur essentiel dans plusieurs projets de recherche partenariaux nationaux et internationaux.

<http://www.onco-thai.fr>

Sur le volet des thérapies laser pour la neurochirurgie, ONCO-THAI coordonne un réseau européen SYNAPS : Synergizing Photodynamic Therapies for Neurosurgery. Ce réseau s'appuie sur un partenariat entre services de neurochirurgie, équipes de recherche et industriels des technologies de la santé. L'objectif de SYNAPS est d'aboutir à un essai clinique multicentrique et randomisé à travers l'Europe.

<http://www.synaps-project.eu>



A propos du CHU de Lille

Le CHU de Lille figure parmi les **plus grands établissements hospitalo-universitaires de France**, réunissant une communauté de **plus de 16 000 professionnels** dont l'expertise pluridisciplinaire dans le domaine des soins, de la recherche et de l'innovation est reconnue sur le plan international. En 2016, l'établissement a été le **promoteur de plus 360 essais cliniques actifs avec l'inclusion de 8000 patients**.

Le CHU de Lille s'engage dans la recherche sur le cancer. Il est un établissement de santé reconnu pour son expertise en phase précoce dans le domaine de la **oncologie adulte et enfants** avec le CLIP² Lille, pour sa recherche translationnelle avec le SIRIC ONCOLille et pour sa **capacité à innover** pour exemple, la création d'outils de référence en santé publique, comme la Base Clinico-Biologique FREGAT, dédiée à collecter des données cliniques de patients atteints de cancers œsogastriques sur l'ensemble du territoire français.



www.chru-lille.fr

A propos de l'Université de Lille

Être une des grandes universités de recherche française est l'ambition de l'Université de Lille. En partenariat avec les grandes écoles, les organismes nationaux de recherche, le Centre Hospitalier Universitaire de Lille et l'Institut Pasteur de Lille, elle développe une recherche de haut niveau et des innovations technologiques ou de service au travers de grands projets scientifiques, de moyens technologiques pointus et de partenariats avec les acteurs socio-économiques (entreprises, fondations, associations, collectivités). L'Université de Lille développe ses projets dans un **cadre de recherche international** notamment avec l'Europe du nord-ouest et avec de nombreux partenaires dans le monde entier.

Des projets en lien avec le CHU de Lille

Dans le secteur santé et en particulier dans la recherche sur le cancer, une synergie forte sur le site hospitalo-universitaire s'est traduite par la reconnaissance du site de recherche intégrée sur le cancer, Siric OncoLille, l'un des 8 sites labellisés en France.

Panorama de la recherche

65 unités de recherche
3 300 enseignants-chercheurs
Membre de l'I-SITE Université Lille Nord Europe
Pour plus d'informations : www.univ-lille.fr

A propos de l'Inserm

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. L'Inserm, seul organisme public de recherche français entièrement dédié à la santé humaine, s'est vu confier, en 2008, la responsabilité d'assurer la coordination stratégique, scientifique et opérationnelle de la recherche biomédicale. Ce rôle central de coordinateur lui revient naturellement par la qualité scientifique de ses équipes mais également par sa capacité à assurer une recherche translationnelle, du laboratoire au lit du patient.

Implantée à Lille, la Délégation Régionale Inserm Nord-Ouest regroupe 34 formations de recherche réparties dans les régions Hauts-de-France et Normandie : 2 centres de recherche, 25 unités de recherche, 1 Equipe soutenue par la Région et par l'Inserm (ERI), 2 Centres d'Investigation Clinique (CIC) et 2 Structures Fédératives de Recherche (SFR). La Délégation Régionale Nord-Ouest recense 81 chercheurs Inserm, 113 ingénieurs, techniciens, administratifs Inserm et 148 agents contractuels. **Huit équipes Inserm, dont l'UMR 1189, sont impliquées dans le SIRIC ONCOLille.**

www.inserm.fr

www.nord-ouest.inserm.fr

