

# NeuroPDT

## Thérapies photodynamiques des Gliomes de haut-grade

### Contexte et enjeux

Avec environ 2400 nouveaux cas par an en France, le glioblastome est la 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez le jeune adulte (entre 15 et 35 ans). Il s'agit d'une tumeur incurable dont la médiane de survie est inférieure à 18 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 chimiothérapie. 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.

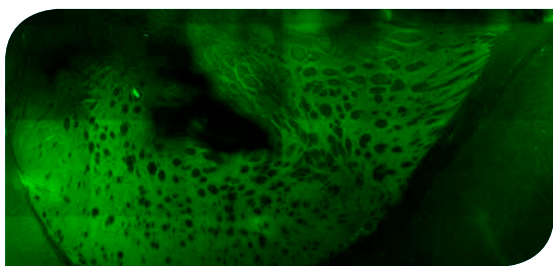


Illustration de la fixation sélective observée en microscopie, la tumeur apparaît clairement contrastée par rapport aux tissus sains avoisinants

L'objectif du programme NeuroPDT de l'unité ONCO-THAI est de développer un schéma de thérapie photodynamique efficace, reproductible et sélectif, utilisant le 5-ALA. Aujourd'hui, le travail expérimental semble confirmer l'efficacité de la thérapie laser 5-ALA ainsi que l'innocuité de son mode d'administration. Cette thérapie devrait ainsi rapidement faire

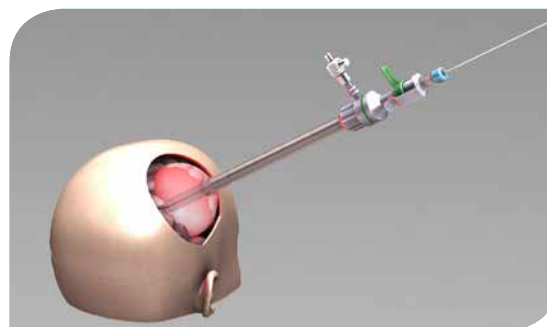
l'objet d'applications en clinique humaine. Notamment grâce au même principe actif déjà utilisé pour visualiser la tumeur lors de la chirurgie des gliomes.



Vues de l'intervention neurochirurgicale sous lumière blanche (à gauche) et sous lumière bleue (à droite), indiquant au neurochirurgien le reliquat de cellules tumorales



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 fait actuellement l'objet d'un programme de recherche clinique.



Dispositif d'illumination peropératoire utilisé dans le cadre des essais cliniques (modélisation numérique – essai sur simulateur)

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

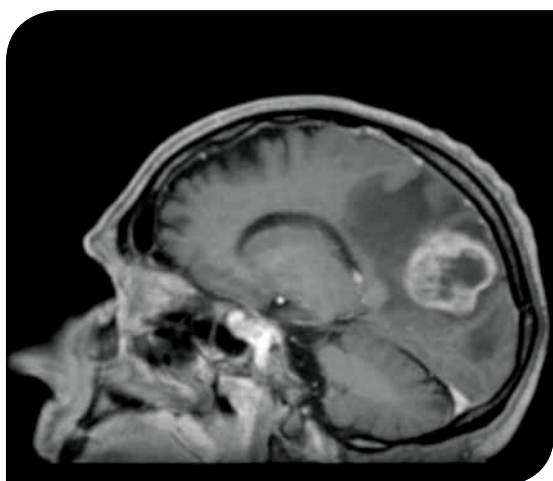


Image IRM d'un Glioblastome

## Objectifs

La finalité du projet est de proposer deux modalités distinctes de traitement : **thérapie photodynamique peropératoire (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.

**Une étude pré-clinique** a été réalisée au laboratoire en vue de valider les hypothèses d'efficacité et d'optimiser la stratégie de traitement PDT.

Des fibres optiques couplées à une diode laser ont permis une illumination focalisée de la zone tumorale in-vivo. Ainsi, nous avons été en mesure de vérifier la réponse du glioblastome au traitement PDT. Sur un autre plan, cette étude nous a permis 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.

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

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 Émission 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.

## Où en sommes nous ?

**Les études cliniques** doivent permettre de valider l'ensemble des développements mis en œuvre pour délivrer de façon optimale le traitement.

**Aujourd'hui**, une étude clinique pilote monocentrique est en cours de réalisation au CHU de Lille afin de démontrer la faisabilité d'une part, et l'innocuité du traitement peropératoire d'autre part. Cette étude, INDYGO (Intraoperative photodynamic therapy of glioblastoma) vise à délivrer la thérapie photodynamique lors de la chirurgie du glioblastome grâce un dispositif développé au laboratoire.

Sur le volet international, ONCO-THAI coordonne un réseau européen : SYNAPS (Synnergizing Photodynamic Therapies for Neurosurgery, <http://www.synaps-project.eu>). 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.

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**

[maximilien.vermandel@univ-lille.fr](mailto:maximilien.vermandel@univ-lille.fr)

**Serge Mordon**

[serge.mordon@inserm.fr](mailto:serge.mordon@inserm.fr)

**Nicolas Reys**

[nicolas.reys@chru-lille.fr](mailto:nicolas.reys@chru-lille.fr)