

Séance dédiée à la neuro-oncologie

COMMUNICATION

Intérêt du Laser et des Ultrasons dans le traitement des tumeurs cérébrales : Neurochirurgie d'aujourd'hui et de demain

MOTS-CLÉS : ULTRASONOTHÉRAPIE. THÉRAPIE LASER. CERVEAU. BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE. THÉRAPIE MOLÉCULAIRE CIBLÉE. TUMEUR. MALADIE D'ALZHEIMER

Laser and Ultrasound brain tumor therapy : from the present to the future of neurosurgery.

KEY-WORDS: ULTRASONIC THERAPY. LASER THERAPY. CEREBRUM. BLOOD BRAIN BARRIER. MOLECULAR TARGETED THERAPY. TUMOR. ALZHEIMER DISEASE

Alexandre CARPENTIER *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La prise en charge des tumeurs cérébrales nécessite de prime abord un traitement chirurgical ou une simple biopsie diagnostique lorsque la tumeur est profonde, ou le patient fragile. En partenariat avec des physiciens, nous développons des sondes stéréotaxiques interstitielles laser et ultrasonores pour réaliser un traitement minimal invasif sous guidage IRM en temps réel et sous anesthésie locale. Notre premier essai clinique a été réalisé en 2008 avec une fibre Laser. Concluant, plus de 40 centres aux USA pratiquent aujourd'hui cette technique avec plus de 2 500 patients traités pour tumeur cérébrale ou pour épilepsie. Cette nouvelle approche thérapeutique peu invasive constitue aujourd'hui une arme thérapeutique supplémentaire reconnue. Aujourd'hui nous développons une sonde ultrasonore qui devrait permettre des fonctionnalités accrues.

* Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Neurochirurgie, 47, Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13.
Équipe de recherche CarThéra, Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, Université Paris 6, 47, Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13.

Tirés à part : Professeur Alexandre CARPENTIER, même adresse
Article reçu le 14 décembre 2015

Dans la prise en charge ultérieure du patient, une chimiothérapie complémentaire est nécessaire, mais celle-ci est freinée dans sa biodisponibilité intracérébrale par la barrière hémato encéphalique, notamment pour les molécules fonctionnalisées, immuno-régulateurs, et anticorps. Nous développons une technique ultrasonore via un émetteur implantable intra osseux qui permet d'ouvrir pendant 6 heures la barrière hémato encéphalique de façon non traumatique et réversible, optimisant ainsi d'un facteur 6 la délivrance dans le cerveau de la chimiothérapie intraveineuse. L'essai clinique pilote a débuté en juillet 2014, avec un espoir thérapeutique aussi bien sur les tumeurs que pour certaines maladies neuro dégénératives.

SUMMARY

Brain tumors require first a surgical treatment or a biopsy procedure for deep-seated lesions. In partnership with physicists, we developed stereotactic Laser and Ultrasound probes to realize minimal invasive treatments under real time MRI guidance and local anesthesia. Our first clinical trial was performed in 2008 with a Laser probe. Conclusive, more than 40 centers in the states are performing to day this technique with more than 2500 treated patients for brain tumors or epilepsy. This new less invasive therapeutic approach is recognized today as an additional tool in the neurosurgical arsenal. The, on development ultrasound probe will bring additional functionalities to Laser.

After surgery, chemotherapy is generally needed, but drugs are poorly delivered in the brain due to the Blood Brain Barrier, especially for new functionalized molecules, immuno regulators and antibodies. We are developing an ultrasound based technique based on an implantable transducer that can opens the blood brain barrier safely and transiently for 6 hours, optimizing brain drug delivery by 4 to 6 fold. The pilot safety clinical trial started in July 2014 in Paris, with a huge therapeutic hope for brain tumors and for neurodegenerative diseases.

INTRODUCTION

On ne peut parler et envisager le futur sans se remémorer le passé. En 1912 Harvey Cushing donne naissance à la neurochirurgie en opérant les patients de façon éveillée sous stimulation électrique corticale, afin de préserver les fonctions. Aujourd'hui encore cette technique reste utilisée pour cartographier le cerveau lorsque les tumeurs se situent en zones langagières notamment grâce aux travaux d'Hugues Dufeu. En 1918, apparaît la ventriculographie grâce à Walter Dandy, ce qui constitue la première imagerie cérébrale. En 1923, la neuro-endoscopie est mise au point pour pouvoir traiter l'hydrocéphalie avec un taux de succès de 60 %. En 1950 la stéréotaxie pointe son nez grâce à Lars Leksell et au français Jean Tallayrac, qui permet dorénavant de cibler des zones dans le cerveau avec une précision millimétrique. C'est en 1963 que Gérard Guiot à Paris, met au point la voie trans-sphénoïdale qui permet d'aborder les tumeurs hypophysaires par les voies nasales. Cette technique permet d'obtenir une exérèse à 50 % avec une invasivité bien moindre. Arrive ensuite le microscope opératoire qui permet de diminuer la morbidité des gestes neurochirurgicaux de 40 % grâce à Gazy Yasargil. Il mettra aussi au point les clips chirurgicaux pour traiter les anévrismes. Le scanner apparaît

en 1972. Lars Leksell poursuit ses inventions et met au point en 1975 le GammaK-nife, concept de radiothérapie multifaisceaux d'une précision millimétrique associée à la stéréotaxie. On parle de radiochirurgie. Pour les anévrismes intracrâniens, Fedor Serbinenko, met au point en 1981 un système de traitement par voie endovasculaire : les coils, ce qui fait diminuer la mortalité de 30 % par rapport à la chirurgie de l'époque. L'IRM apparaît en 1980 et en 1985, autre prouesse française, le Professeur Alim Benabid met au point la stimulation cérébrale profonde pour les patients parkinsoniens. On obtient ainsi 60 % d'amélioration du score moteur (UPRDS). C'est encore aujourd'hui le traitement de référence. En 1990, les neurochirurgiens s'aident d'un système de neuronavigation pendant leur geste chirurgical pour diminuer les tailles d'ouverture crânienne et pour optimiser les exéréses de tumeur en se basant sur l'IRM pré-opératoire. En 2000 l'endoscopie ne se limite plus au traitement de l'hydrocéphalie, mais tente de réséquer des méningiomes de l'étage antérieur par les voies nasales. Quelques problèmes de fuites de liquide céphalo-rachidien et de méningite feront reculer les indications, mais la technique reste valable pour un petit nombre de pathologies. En 2003 l'immunofluorescence sous microscope apparaît, afin de visualiser les cellules tumorales de façon fluorescente sous microscope, ce qui permet d'offrir une résection tumorale de l'ordre de 65 % au lieu des habituels 40 %. En 2000 apparaît l'IRM multimodale associant une IRM fonctionnelle, la spectroscopie, la diffusion, donnant une précision anatomique des fibres fonctionnelles, jamais acquise jusqu'à ce jour. Certains centres peuvent s'équiper d'une IRM per opératoire depuis 2005 pour vérifier la qualité de l'exérèse chirurgicale à la fin immédiate de l'intervention, avant de refermer la boîte crânienne.

En 2010 l'intérêt de l'IRM sera exploité à son maximum en réalisant des interventions, sous IRM, à crâne fermé grâce à l'introduction d'une sonde laser par stéréotaxie au sein même de la tumeur. Les premiers cas sont là aussi réalisés en France et permettent une survie médiane de sept à vingt mois pour les patients présentant des métastases radio-chirurgie résistantes [1-3]. En 2012, grâce aux travaux du physicien Mathias Fink de l'ESPCI à Paris, les ultrasons font leur entrée dans les thérapies neurochirurgicales. C'est le concept de « retournement temporel » qui manquait. En effet les ultrasons sont très estompés par la boîte crânienne et défocalisés, sans pouvoir les contrôler. Grâce au retournement temporel, les aberrations peuvent être corrigées et ceci est vérifié sous IRM. C'est une technique qui s'adaptera pour les pathologies des noyaux gris de la base, situées au centre du cerveau. On sait depuis 2001 que les ultrasons, associés à des agents de contraste échographique intraveineux, peuvent ouvrir la barrière hémato-encéphalique. C'est à Paris en 2014 que les neurochirurgiens parviennent à ouvrir la barrière hémato-encéphalique chez un premier patient. Le futur nous promet encore d'autres améliorations, grâce aux technologies de circuits imprimés émetteurs d'ultrasons (Micro Electronic Mechanical System) qui, portées par une sonde de biopsie, pourront réaliser des thérapies à forme complexe.

Ce sont ces dernières mises au point que nous détaillons dans cet article.

NEUROCHIRURGIE INTERVENTIONNELLE PAR SONDE LASER SOUS IRM

Depuis PENNES, une équation bio thermique prédit la nécrose d'un tissu lorsqu'il est soumis à une chaleur pendant un certain laps de temps. La lumière émise par une fibre laser, au contact du tissu biologique, va induire une chaleur. Or cette chaleur est quantifiable sous IRM grâce à une séquence de thermométrie. Ainsi il devient possible de traiter sous IRM, grâce à une fibre laser, des lésions cérébrales par la lumière donc par la chaleur, avec une prédiction de nécrose, grâce aux données IRM en temps réel et à l'équation biothermique de PENNES. La fibre optique laser est insérée par stéréotaxie au sein de la lésion, sous anesthésie locale. Le patient est ensuite transféré à l'IRM. Des séquences calorimétriques sont alors lancées et le laser est allumé. Sur le programme de gestion, on visualise l'augmentation de la température sur les images IRM et le système prédit l'extension de la nécrose induite grâce à l'équation biothermique de PENNES. Le patient ne sent rien. Au bout de cinq minutes de procédure, la confirmation de la nécrose de la lésion est réalisée par une séquence IRM anatomique habituelle. Le patient, toujours conscient, est sorti de l'IRM et rentre le soir même à son domicile.

Cette technique, beaucoup moins invasive que la chirurgie est tout aussi sécuritaire grâce à l'IRM en temps réel et permet de réaliser des nécroses tissulaires immédiates, comme le ferait la chirurgie, mais avec un taux de destruction qui avoisine les 90 % alors que le chirurgien, par craniotomie et sous microscope, ne réalise des exérèses complètes que dans 70 % des cas. Le premier essai clinique au monde a été réalisé à Lariboisière entre 2006 et 2008, sur 15 métastases cérébrales [1-3]. La survie médiane, pour ces patients qui étaient de sept mois, est passée à vingt mois et la survie moyenne qui était évaluée à six mois est passée à dix sept mois. Un patient est d'ailleurs toujours vivant aujourd'hui en 2015. La lésion détruite par la chaleur va progressivement disparaître avec le temps sur les IRM de suivi. La lésion disparaîtra totalement entre le troisième et le sixième mois, sans aucune image de cicatrice résiduelle. Depuis ces premiers pas français, il existe aujourd'hui plus de 40 centres dans le monde réalisant cette technique et plus de 2500 patients traités. (Figure 1)

Afin d'adapter cette technologie laser sous IRM pour des pathologies non tumorales qui engendrent une épilepsie pharmaco-résistante, les sondes laser sont « habillées » de contacts électriques permettant d'enregistrer l'activité électro-encéphalographie pendant le traitement et permettant de stimuler ou d'inhiber le tissu à traiter préalablement à la nécrose thermique, afin d'être sûr que la thérapie n'induirait pas de déficit moteur, sensitif, cognitif.

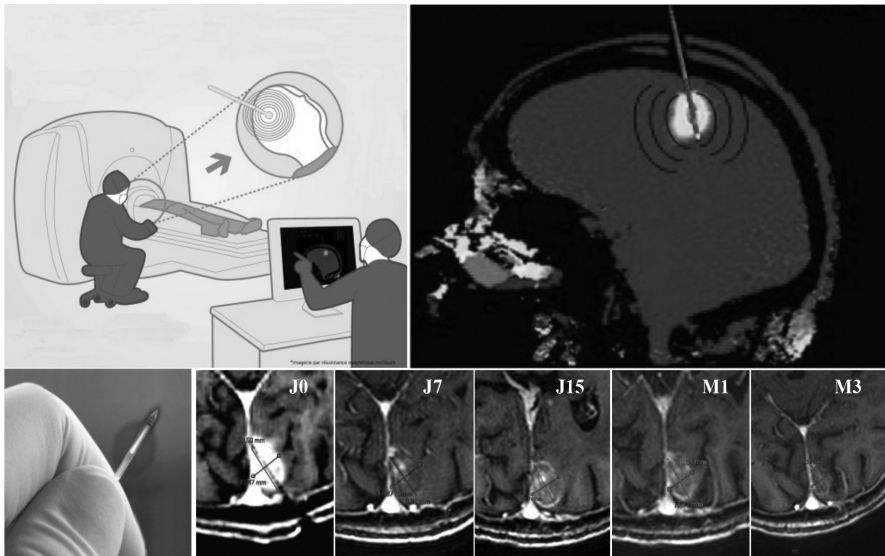


FIG. 1. — Sonde interstitielle cérébrale Laser pour le traitement hyperthermique de tumeurs cérébrales sous contrôle IRM continu, sous anesthésie locale, en ambulatoire.

La fibre optique laser de 2mm de diamètre est insérée au sein de la tumeur par stéréotaxie sous anesthésie locale. Le patient est ensuite transféré à l'IRM. Des séquences calorimétriques sont alors lancées et le laser est allumé. Au sein de la tumeur, la lumière est transformée en chaleur qui nécrosera le tissu tumoral. Grâce aux données IRM calorimétriques en temps réel, on visualise l'augmentation de la température et le système de gestion prédit l'extension de la nécrose induite par l'équation bio thermique de PENNES. Le patient ne sent rien. La confirmation de la nécrose de la lésion est réalisée au bout des 5 minutes de traitement par une séquence IRM anatomique habituelle. Le patient, toujours conscient, est sorti de l'IRM et rentre le soir même à son domicile. La tumeur a été totalement détruite avec un processus sécuritaire optimal. Les IRM de suivi montrent que la thermo lésion disparaît totalement à 3 mois. Initiée à Paris en 2008, cette procédure a aujourd'hui traité plus de 2 500 malades dans le monde.

NEUROCHIRURGIE INTERVENTIONNELLE PAR SONDE ULTRASO-NORE SOUS IRM

Tout comme la lumière, les ultrasons de haute intensité émis de façon continue dans un tissu biologique induisent une hyperthermie et donc une nécrose tissulaire. La longueur d'onde des ultrasons importe pour la pénétration et donc la profondeur du traitement. Si plusieurs émetteurs ultrasonores sont disponibles, ils peuvent être activés en même temps ou en déphasage, ce qui permet d'obtenir des pics de pression à distance des émetteurs grâce au croisement des ondes émis par différents émetteurs (focalisation dynamique). Si les émetteurs sont portés par une antenne extra crânienne, une lésion tissulaire intracrânienne centrale et de petit volume pourra être réalisée. Si les émetteurs sont miniaturisés à l'extrême, ils peuvent être portés par une sonde interstitielle afin de réaliser des lésions intracrâniennes de tout volume et

toute localisation. Cette dernière option est née à la Pitié Salpêtrière : les milliers d'émetteurs ultrasonores (dont chacun fait 20 microns) sont gravés au sein même d'un circuit électronique constituant des vraies unités mécaniques vibratoires visibles uniquement sous microscope électronique [4]. Ce circuit est déposé sur une sonde de biopsie et cette technologie hybride (diagnostic et traitement) est capable de traiter sur l'animal des tumeurs et surtout d'en traiter les aspérités complexes avec une précision millimétrique et ce même à distance de la sonde, ce qu'était incapable de réaliser la fibre laser. (Figure 2)

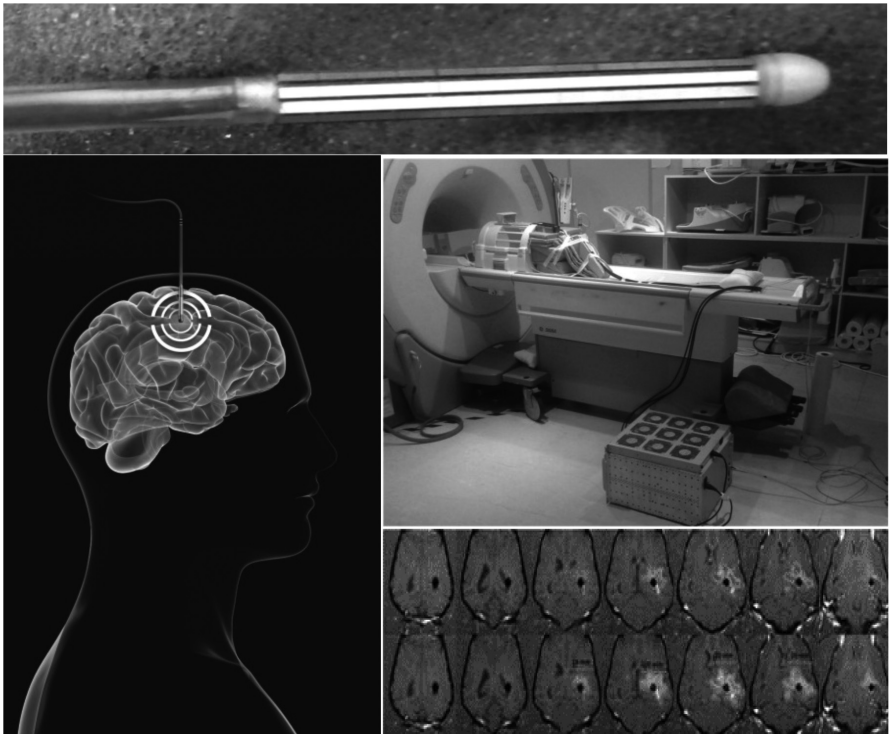


FIG. 2. — Sonde interstitielle cérébrale ultrasonore pour le traitement hyperthermique de tumeurs cérébrales sous contrôle IRM continu, sous anesthésie locale, en ambulatoire.

Tout comme la lumière laser (figure 1), les ultrasons de haute intensité émis de façon continue dans un tissu biologique induisent une hyperthermie et donc une nécrose tissulaire. Si les émetteurs ultrasonores sont miniaturisés à l'extrême (20 μ) et gravés au sein même d'un circuit électronique, ils peuvent être portés par une sonde interstitielle de biopsie afin de réaliser des traitements intracrâniens de tout volume et toute localisation. Cette technologie hybride (diagnostic et traitement), née à la Pitié Salpêtrière, est capable de traiter sur l'animal des tumeurs et surtout d'en traiter les aspérités complexes avec une précision millimétrique et ce même à distance de la sonde, ce que ne pouvait faire le laser.

De telles mises au point technologiques ont été rendues possibles grâce à la collaboration des physiciens des ultrasons de l'INSERM (Mr Chapelon) et des sous traitants spécialisés dans la réalisation de Micro Electronic Mechanical System. Ces développements nécessitent tellement d'investissements que le besoin médical doit être préalablement défini par le clinicien qui seul détient ces clefs essentielles au transfert chez l'homme. L'innovation et la brevetabilité se trouvent d'ailleurs le plus souvent dans cet échange entre le besoin et la réalisation technologique, dans la complémentarité de la médecine et des autres sciences.

OUVERTURE DE LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE PAR ULTRASONS PULSÉS DE FAIBLE INTENSITÉ

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est un endothélium vasculaire constitué d'une triple barrière : une barrière physique faite de cellules endothéliales assemblées par des jonctions serrées, une barrière fonctionnelle faite de récepteurs actifs efflux, et une barrière enzymatique faite d'enzyme destructrice d'agents exogènes. Cette triple étanchéité empêche l'entrée dans le parenchyme cérébral non seulement de 100 % des molécules de poids supérieur à 0.5kDalton mais aussi de 98 % des molécules de faible poids <0.5kDa. Les 2 % restants correspondent à des petites molécules lipophiles ne contenant pas plus de 8 liaisons hydrogènes. Si bien que seulement 5 % des drogues mises au point pour le système nerveux parviennent à rentrer, avec un effet thérapeutique. Concernant les tumeurs cérébrales primitives, le traitement actuellement optimal repose sur l'exérèse chirurgicale (ou une simple biopsie), suivie des traitements complémentaires de type chimiothérapie systémique et radiothérapie. Cependant, le pronostic de ces tumeurs reste très sombre, du fait de récurrences inéluctables à plus ou moins long terme. L'espérance de survie moyenne est de 10 ans pour les patients avec gliomes de bas grade (grade 2), de 5 ans pour les patients avec gliomes anaplasiques, et de 18 mois pour les glioblastomes. Cet échec est en majeure partie lié à la faible diffusion des drogues antinéoplasiques utilisées/utilisables, non seulement dans le tissu tumoral lui-même, mais surtout dans le tissu cérébral adjacent, là où l'infiltration tumorale est responsable de 70 à 80 % des récurrences. Le temozolomide, chimiothérapie utilisée en première intention passe à 25 % dans le cerveau et permet une rémission temporaire de 1 an au bout de laquelle une résistance tumorale apparaît. Les nitrosourées, chimiothérapie de seconde intention passent à 20 % dans le cerveau, avec une efficacité encore moins forte. Toutes les autres drogues utilisées en clinique passent à moins de 5 %. Et de nombreuses drogues de chimiothérapie ne sont pas utilisables car ne traversent pas du tout la BHE. Il existe donc un réel besoin de franchir cette BHE afin d'améliorer drastiquement les traitements actuels et permettre l'évaluation de molécules nouvelles. L'enjeu est majeur compte tenu de la diversité des maladies neurologiques qui sont concernées par cette problématique de la BHE (tumeurs, métastases, psychiatrie, Alzheimer...) et du nombre de patients pour lesquels les traitements médicamenteux sont ainsi limités : 56 000 nouvelles tumeurs cérébrales primitives par an,

400 000 nouvelles métastases cérébrales par an, 960 000 nouveaux cas de maladies neuro-dégénératives par an telle que la maladie d'Alzheimer...

L'optimisation chimique des drogues peut-elle déjouer la BHE ?

Afin de pallier ce problème de la BHE, de nombreux développements ont été réalisés, mais malheureusement sans succès thérapeutique significatif : La thérapie ciblée qui vise à mettre au point des drogues qui se lient à des récepteurs membranaires, tout comme les chimiothérapies fonctionnalisées par un ligand de récepteur de type transferrine, LDL, pour mieux franchir la BHE. La taille accrue de ces molécules, l'absence de spécificité cérébrale des récepteurs, et les mécanismes de résistance innée ou acquise des cellules endothéliales et tumorales (« efflux pumps » et « Multidrug resistance-associated proteins »), font qu'à ce jour les résultats ne sont pas à la hauteur des promesses.

Des moyens de délivrance intracérébrale directe des drogues

Afin de se jouer du problème insoluble de la BHE, plusieurs moyens de délivrance ont été essayés. Parmi les anciennes techniques on retrouve : la chimiothérapie intraveineuse à forte dose avec greffe de moelle entraînant de fortes complications, l'injection intra artérielle carotidienne avec un seul et modéré effet de premier passage, l'ajout de drogues osmotiquement (manitol) ou vasoactivement (RMP7, Bradykinine) stressantes pour l'endothélium afin de le perméabiliser pendant 10 minutes de façon non spécifique le cerveau, neurones compris, l'ajout de solvant (Ethanol, DMSO, Tween80, SDS surfactant, Freund's adjuvant) avec leur toxicité chronique. Parmi les nouvelles techniques on retrouve l'électroporation des membranes endothéliales réalisée par électrode implantée mais ayant une action limitée sur 15 mm de diamètre et ouvrant aussi les neurones ce qui rend la technique potentiellement neurotoxique. Quelques cliniciens implantent en fin de chirurgie des pastilles polymères de chimiothérapie (Gliadel[®] wafers) qui engendrent plus de complications que de bénéfices car 10 % seulement de la drogue pénètre dans le parenchyme cérébral et seulement à 3 mm de profondeur pendant 48 heures. La perfusion intracérébrale directe par convection via un cathéter intra cérébral permet une biodisponibilité accrue de drogues, mais une telle implantation n'est pas envisageable à chaque cure de chimiothérapie et la diffusion de la drogue ne dépasse pas 15mm de diamètre,

Une nouvelle piste pleine de promesses : les ultrasons

La technique en développement qui semble la plus prometteuse est l'ouverture de la BHE par ultrasons pulsés de faible intensité. Les ultrasons, s'ils sont émis de façon pulsée, n'induiront pas de chaleur tissulaire, mais auront une action vibratoire avec un impact métabolique (ultrasons à faible intensité) ou neurostimulant (à forte intensité). Notamment, les ultrasons ont la capacité d'induire une vibration méca-

nique des vaisseaux induisant donc une ouverture de la barrière hémato-encéphalique. Cependant, l'intensité des ultrasons doit être importante et la toxicité ne permet pas le passage à l'homme. C'est en 2001 que l'idée naît d'envoyer des ultrasons pulsés de faible intensité qui n'interagiront plus avec le tissu cérébral lui-même mais qui feront vibrer les microbulles de 10 microns (liposomes de perfluoro-carbone) présents dans la vascularisation cérébrale puisque préalablement injectées dans la circulation générale par voie veineuse. Ainsi, si on émet des ultrasons pulsés de faible intensité dans le cerveau avec la fréquence de résonance de ces bulles, celles-ci vibreront (cavitation) lorsqu'elles passeront dans le champ ultrasonore. Cette vibration de microbulles induit un stress mécanique sur la paroi des vaisseaux. Il suffit de deux minutes d'émission ultrasonore et de vibration de ces microbulles pour que la barrière hémato-encéphalique soit ouverte pendant les six heures qui suivent et ce de façon totalement atraumatique et réversible grâce au fait que les ultrasons sont émis à faible intensité, c'est-à-dire à une intensité équivalente des puissances acoustiques de l'échographie diagnostique courante.

Si les ultrasons peuvent être émis de l'extérieur du crâne selon les travaux français et anglosaxons de la Focused Ultrasound Fondation, ils peuvent aussi être émis grâce à un implant installé sous anesthésie locale dans l'épaisseur même de l'os (Figure 3). Cette technique, que nous développons à la Pitié Salpêtrière, permet de réaliser des ouvertures de la barrière hémato-encéphalique en quatre minutes en s'affranchissant de la problématique osseuse et donc sans aléa de sécurité et sans nécessité de rétro-contrôle IRM. Pour la première fois au monde, la barrière hémato-encéphalique a donc pu être ouverte en juillet 2014 sur un de nos patients présentant un glioblastome en récurrence. Le premier cas anglo-saxon a été réalisé en novembre 2015 avec les ultrasons externes. Grâce à l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique, la biodisponibilité intracérébrale des chimiothérapies est sept fois meilleure [5-10]. L'ouverture de la barrière induit des mécanismes que l'on ignorait jusqu'à maintenant : stimulation micro-gliale, naissance de newborn neurons, pénétration intracérébrale d'anticorps endogènes, pénétration de cellules natural killer. Bref une cascade d'événements insoupçonnés qui va permettre de rendre le cerveau, pour la première fois, accessible aux défenses immunitaires propres du patient dont on sait qu'elles ont un rôle majeur dans bon nombre de pathologies y compris les pathologies tumorales. De surcroît, il a été remarqué sur des modèles murins de maladie d'Alzheimer, que l'ouverture de la BHE et la cascade micro-gliale permet une diminution drastique du nombre de plaques β amyloïdes intracérébrales, augmentant ainsi le lavage cérébral physiologique incompetent dans cette maladie. Un essai devrait débiter l'année prochaine sur cette thématique, toujours à la Pitié Salpêtrière.

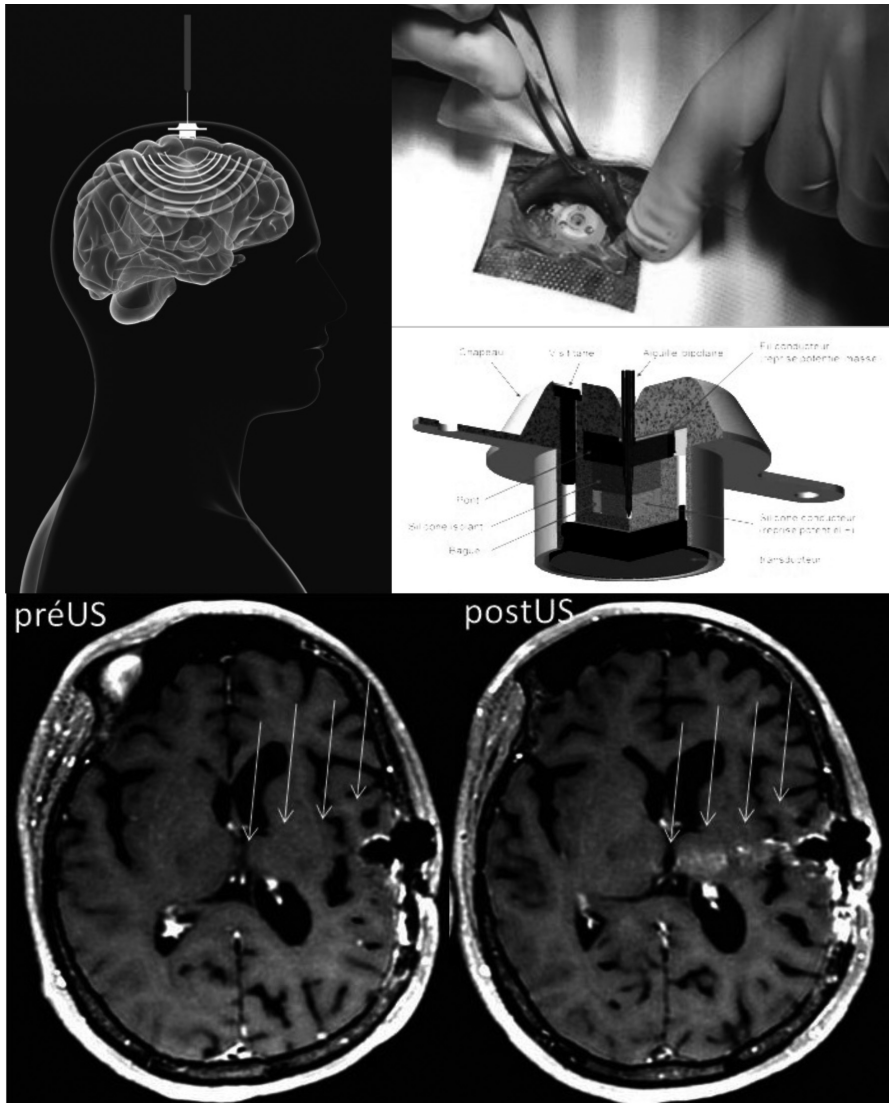


FIG. 3. — Émetteur ultrasonore implantable pour l'ouverture temporaire et réversible de la Barrière Hémato Encéphalique.

Implanté au sein d'un simple trou de trépan, sans ouvrir la dure-mère, l'émetteur ultrasonore, activé pendant 4 minutes, permet d'ouvrir temporairement la barrière hémato-encéphalique pendant les 6 heures suivantes de façon parfaitement réversible. Pour la première fois au monde, la barrière hémato-encéphalique a ainsi pu être ouverte en juillet 2014 sur un de nos patients présentant un glioblastome en récurrence. Notez la prise de contraste indiquée par les flèches sur l'image post ultrasons (postUS) par rapport à l'image de référence pré ultrasons (préUS). Le passage du Gadolinium montre la perméabilité accrue de la barrière.

CONCLUSION

Ces trois innovations ont pu voir le jour grâce à une multidisciplinarité médicale (neurochirurgiens, neuroradiologues, neuro-oncologues), mais surtout grâce à une multidisciplinarité scientifique (médecins, physiciens, chimistes, électroniciens, informaticiens). C'est dans cette multidisciplinarité horizontale et verticale que les innovations naissent pour aboutir à des technologies elles-mêmes multidisciplinaires, hybrides : diagnostique et thérapeutique, physique et biochimique, chirurgicale et médicale.

Enfin il faut noter que, si la chirurgie se réalisait et se réalise encore sous l'œil du chirurgien augmenté par le microscope ou par l'endoscopie, une grande partie des gestes chirurgicaux sera potentiellement réalisée dans le futur sous l'œil seul de l'IRM qui permet d'avoir une évaluation anatomique en trois dimensions mais aussi une évaluation métabolique et fonctionnelle en temps réel, et ce dans des procédures ne nécessitant pas de grandes incisions chirurgicales et pouvant être réalisées sous anesthésie locale en ambulatoire. Comme on le comprend aisément, des progrès immenses et insoupçonnés vont voir le jour dans les vingt-cinq prochaines années.

RÉFÉRENCES

- [1] Carpentier A, Itzcowitz J, McNichols R, Guichard JP, Reizine D, Delalogue S, Vicot E, Gowda A, George B. Real-Time Magnetic Resonance-Guided Laser Thermal Therapy of Focal Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*. 200;63(1 Suppl 1):ONS21-8.
- [2] Carpentier A, McNichols R, Stafford RJ, Guichard JP, Reizine D, Beccaria K, Delalogue S, Vicot E, Payen D, Gowda A, George B. Laser Thermal Therapy : Real-Time MRI-guided and Computer-controlled procedures for brain tumors. *Lasers in Surgery & Medicine*. 2011;43(10):943-50.
- [3] Carpentier A, Chauvet D, Reina V, Beccaria K, Leclercq D, McNichols R, Gowda A, Cornu P, Delattre JY. MR-guided LITT for Recurrent Glioblastoma. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2012;44(5):361-8.
- [4] Canney M, Chavier F, Tsyar S, Chapelon JY, Lafon C, Carpentier A. A multi-element interstitial ultrasound applicator for the thermal therapy of brain tumors. *J Acoust Soc Am*. 2013;134(2):1647-1655.
- [5] Beccaria K, Canney M, Goldwirt L, Fernandez C, Adam C, Piquet J, Autret G, Clément O, Lafon C, Chapelon JY, Carpentier A. Opening of the blood-brain barrier with an unfocused ultrasound device in rabbits. *Journal of Neurosurgery*. 2013;119(4):887-98.
- [6] Goldwirt L, Beccaria K, Carpentier A, Farinotti R, Fernandez C. Irinotecan and Temozolomide brain distribution: a focus on abcb1. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2014;74(1):185-93.
- [7] Goldwirt L, Beccaria K, Carpentier A, Idbah A, Schmidt C, Lévassieur C, Labussiere M, Milane A, Farinotti R, Fernandez C. Preclinical Impact of bevacizumab on brain and tumoral distribution of irinotecan and temozolomide. *Journal of NeuroOncology*. 2015;122(2):273-81.

- [8] Beccaria K, Canney M, Goldwirt L, Fernandez C, Piquet J, Perier MC, Lafon C, Chapelon JY, Carpentier A. Ultrasound-Induced Opening of the Blood-Brain Barrier to Enhance Temozolomide and Irinotecan Delivery: An experimental Study in Rabbits. *Journal of NeuroSurgery*. 2015;13:1-9.
- [9] Horodyckid C, Canney M, Vignot A, Boisgard R, Adam C, Willer JC, Lafon C, Chapelon JY, Carpentier A. Safe long-term repeated disruption of the blood-brain barrier using an implantable ultrasound device : a multiparametric study in primate. *J Neurosurg*. 2016;Jun 10:1-11.
- [10] Goldwirt L, Canney M, Horodyckid C, Poupon J, Mourah S, Vignot A, Chapelon JY, Carpentier A., Enhanced brain distribution of carboplatin in a primate model after blood-brain barrier disruption using an implantable ultrasound device. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2015;Dec 9:1-6.

DISCUSSION

M. Jacques PHILIPPON

Il existe une limitation à la taille d'une lésion tumorale, réservant cette méthode probablement au traitement des métastases. Quel est l'avantage par rapport à la radiochirurgie ?

Avec la sonde Laser sous IRM, le rayon d'action est limité à un diamètre de 25mm, et la lésion doit être circulaire. Donc cette technologie s'adresse aux métastases de volume petit à modéré, comme le GammaKnife (radiochirurgie = radiothérapie stéréotaxique). La sonde laser n'a pas pour but de détrôner le GammaKnife, mais représente une alternative en cas de besoin d'anatomopathologie, ou en cas de métastases GammaKnife résistante (20 % des cas). Le laser n'ayant pas de rayonnement ionisant, il sera aussi adapté aux tumeurs bénignes profondes : hamartome, nodule tuber, cavernome, etc... La sonde ultra sonore aura la capacité de traiter des lésions de formes complexes et de volumes beaucoup plus importants. Ces sondes se positionnent comme un concurrent potentiel de la chirurgie et non de la radiochirurgie.

Est-ce que l'ouverture de la barrière permet à des substances jusque-là ne franchissent pas la barrière d'être utilisées ?

L'ouverture de la barrière hématoencéphalique par ultrasons permet à des molécules hydrophiles de petite taille, et des molécules volumineuses de plus de 1000kDa de rentrer pour la première fois dans le parenchyme cérébral. Une quantité énorme de molécules (dont les anti-corps) actuellement à disposition peuvent être ré-évaluées dès que leur non franchissement spontané de la BHE peut être résolu.

Peut-on espérer également utiliser des doses moindres de certaines substances pour éviter les complications systémiques ?

Si l'on prend l'exemple du CarboPlatine, sa pénétration intracérébrale est augmentée d'un facteur 7 grâce à l'ouverture de la BHE. L'étape ultime sera de diminuer la dose systémique totale d'un facteur 2 ou 3, tout en offrant une biodisponibilité intracérébrale augmentée d'un facteur 3 à 4. Les effets secondaires systémiques devraient pouvoir être diminués, et la fréquence des séances de chimiothérapies augmentée.

M. Jacques-Louis BINET

Quelles relations avez-vous pu établir entre l'action des ultra-sons et le type histologique de la tumeur ?

Nous n'avons pas assez de recul pour répondre à cette question. L'élément crucial est le degré de vascularisation de la tumeur, souvent imprévisible même si l'on connaît le type histologique. Plus une tumeur est vascularisée, plus l'énergie acoustique et thermique à délivrer doit être augmentée pour obtenir une nécrose satisfaisante. Les vaisseaux de la tumeur, faisant circuler du sang à 37 degrés, se comportent comme un refroidisseur de l'hyperthermie thérapeutique. Il est imprévisible d'établir à l'avance des puissances acoustiques ou laser à utiliser pour obtenir une nécrose totale, même lorsque l'on connaît le volume tumoral ou l'histologie. C'est là l'intérêt du suivi du traitement en temps réel par des séquences calorimétriques IRM, qui seules peuvent prendre en compte cet effet « refroidissant » de la vascularisation tumorale pour assurer une montée en température suffisante.

M. Emmanuel Alain CABANIS

Les ultra-sons employés en ouverture de la BHE sont-ils ceux de Mathias Fink présents en bibliographie de votre diapositive ?

Mathias Fink a travaillé sur les ultrasons continus de haute intensité et leur traversée de la boîte crânienne intacte. Le but est d'induire une hyperthermie tissulaire et une nécrose. Notre sonde ultrasonore, se base sur ce mode continu, mais avec une longueur d'onde bien différente (6MHz au lieu de 1MHz). Pour ouvrir la BHE, les ultrasons utilisés sont beaucoup moins puissants et émis sur un mode pulsé, afin d'engendrer une vibration/cavitation des microbulles. Notre approche est différente de celle de Mathias Fink, quoique complémentaire.

Votre contrôle post-interventionnel reste-t-il guidé par les contrôles systématiques et réguliers en IRM, ou attendez-vous désormais, la survenue d'un élément clinique ajouté de récurrence tumorale, co-initiale ou déficitaire ; cela dans l'objectif de réduire le nombre des doses de Gadolinium injecté ?

Le suivi IRM post thérapeutique doit rester de mise. Cependant l'injection de gadolinium n'a pas besoin d'être réalisée dans le suivi, puisque le but est de surveiller la décroissance du coagulat tumoral mort réalisée par l'action des cellules micro gliales. Cependant les tumeurs cérébrales peuvent être nombreuses ou apparaître ailleurs dans le cerveau. Une injection de gadolinium doit rester nécessaire dans de nombreux cas.

M. Jean-Jacques HAUW

Vous avez souligné l'intérêt de la localisation précise de la zone tumorale, notamment par les ultrasons dans les tumeurs bien limitées, telles les métastases. Cependant comme vous l'avez dit, de nombreuses tumeurs cérébrales sont mal limitées.

Nos sondes laser s'adaptent peu aux tumeurs de forme complexe. C'est la raison pour laquelle nous avons développé les sondes ultrasonores qui pourront sculpter les contours tumoraux. De tels traitements interstitiels ne concerneront pas les infiltrations tumorales

des gliomes, pas plus que ne peut le faire la chirurgie traditionnelle, sauf au prix de « rogner » le parenchyme fonctionnel ce qui n'est pas souhaitable. Seuls les traitements biologiques (chimiothérapies, thérapies ciblées, immuno régulateurs, ...) pourront avoir cette spécificité tumeur/neurones sains. La chirurgie se charge de lever un effet de masse, mais la guérison des gliomes infiltrants ne passera jamais par la chirurgie. Les études montrent que le délai de la récurrence et la survie ne dépendent pas de l'extension de la résection chirurgicale initiale. En effet, dans un gliome, des cellules tumorales infiltrant le parenchyme sain sont trouvées dans les 4 coins des deux hémisphères (études post mortem), et sont pré-programmées pour engendrer des récurrences quasiment synchrones. C'est pour cela que certaines tumeurs gliales se présentent d'emblée sous forme diffuse : de « gliomatose ».

Que pensez-vous des techniques d'enregistrement, chez le malade éveillé permettant de repérer les régions à respecter car elles sont fonctionnelles même si la plasticité cérébrale péri-tumorale a modifié l'organisation normale des régions cérébrales ?

Lorsqu'il est nécessaire de traverser une structure cérébrale éloquent et saine pour accéder chirurgicalement à une tumeur plus profonde, il est nécessaire de choisir le site de la corticotomie par stimulation corticale, en réveillant le patient temporairement pendant la procédure. Une fois au sein de la tumeur, aucune fonction n'est présente. Dans les gliomes, les berges de la tumeur sont mal limitées à cause du caractère infiltrant de la tumeur. Pour les chirurgiens convaincu d'une utilité de réséquer ces régions mixtes « infiltration tumorale/réseau neuronal sain fonctionnel », il devient nécessaire de réveiller à nouveau le patient afin de limiter le risque de déficit post opératoire. Le patient éveillé sera capable de réaliser des tâches cognitives simples mais l'ensemble de la cognition ne peut être évaluée, si bien que des déficits inattendus (car inexplorables au bloc) peuvent se révéler en post opératoire. L'acceptation de ce risque permettrait de retarder la survie sans déficit majoré, mais ne prolonge pas la survie sans récurrence ni la survie du malade (cf paragraphe précédent). La plupart des chirurgiens préfèrent laisser ce contingent mixte, pour garantir au malade un état cognitif post opératoire optimal et parce qu'ils savent que quoique le chirurgien fasse, il restera toujours des cellules tumorales, et que seules les chimiothérapies ou thérapies ciblées ont le pouvoir de maîtriser l'ensemble de l'infiltration.

M. Bernard LECHEVALIER

J'ai observé microscopiquement pendant des années des lames de glioblastomes (faisant la neuropathologie du service de neurochirurgie de Caen) je me suis souvent demandé comment la barrière hémato-encéphalique pouvait rester indemne au milieu de la nécrose, des palissades et surtout des néo vaisseaux. Peut-on affirmer qu'elle reste fermée au sein de la tumeur ?

La barrière hémato encéphalique (BHE) est la barrière des vaisseaux sains des zones cérébrales saines ou avec infiltration tumorale sans prise de contraste. Une tumeur avec ses néo vaisseaux possède généralement une perméabilité membranaire beaucoup plus importante. Il existe dans ces néo vaisseaux une Barrière hémato tumorale (BHT) du fait de leur développement dans un micro environnement cérébral. Cette BHT a un degré de perméabilité variable, mais toujours moindre que les capillaires de la circulation extra crânienne. Lokman, la référence mondiale sur ce domaine, a montré en 2010 que si des métastases systémiques d'un cancer pulmonaire ou mammaire n'ont généralement pas de BHT, les métastases intracérébrales des mêmes patients en développent une. C'est la

raison pour laquelle les métastases cérébrales sont chimio résistantes alors que les métastases systémiques peuvent être chimio sensibles chez un même patient. La concentration cytotoxique d'un agent anti mitotique (IC50) n'est obtenue que dans 10 % des métastases cérébrales dites chimio résistantes.

Dans le cas des gliomes, s'il existe une prise de contraste, le chirurgien et la chimiothérapie arrivent à en venir à bout. Il n'y a quasiment pas de BHT. Par contre la récurrence surviendra dans le parenchyme cérébral avoisinant qui présente une BHE respectée. C'est donc l'intérêt d'ouvrir la BHE chez ces patients avant que la récurrence ne survienne, et avant qu'il existe une résistance acquise des cellules tumorales à la chimiothérapie.

Dans le cas des métastases chimio résistantes, il existe bien une BHT. Dans ces cas-là, les ultrasons peuvent ouvrir cette BHT afin de faciliter la pénétration des chimiothérapies.

M. Bernard NORDLINGER

Comment franchit-on le pas entre technique expérimentale et technique de traitement validée dans le domaine de la neuro-oncologie. En effet dans d'autres domaines de l'oncologie la destruction des tumeurs ne se traduit pas toujours par un bénéfice clinique évident pour le patient. Quelles sont les possibilités d'organiser des essais cliniques en neuro-oncologie pour prouver l'intérêt clinique de ces progrès techniques ?

À juste titre, la mise en place d'un essai thérapeutique innovant dans le système nerveux central engendre un processus réglementaire beaucoup plus lourd que pour un essai thérapeutique sur un autre organe, car le cerveau n'a pas la possibilité de se régénérer facilement après un « incident thérapeutique » contrairement aux autres organes. Cependant, si l'on s'intéresse au glioblastome, l'espérance de vie est tellement faible, avec aucun traitement efficace à ce jour, que l'ANSM et les comités d'éthique sont assez permissifs. La phase réglementaire reste cependant très lourde, demandant des preuves de non toxicité et d'efficacité chez le rongeur mais aussi chez le primate, avant tout passage à l'homme. Il existe par ailleurs des vérifications sur la fiabilité de production de la molécule ou du dispositif médical (surtout s'il est implantable et actif), avec plus d'une vingtaine de normes françaises et européennes à respecter, comme par exemple la biocompatibilité, la compatibilité électromagnétique, la stérilisation, ... Tous ces points devant être vérifiés par des tiers indépendants qui sont des sociétés spécialisées accréditées par l'État. Minimum cinq ans après, arrivent les premiers patients avec par contre une facilité d'appréciation de l'efficacité thérapeutique grâce au suivi IRM et à l'évolution neurologique, sur un laps de temps court compte tenu du profil évolutif rapide de ce type de tumeur.

