

### **Entretiens avec le Professeur Nicolas REYNS à propos de ses récents travaux scientifiques sur la Thérapie photodynamique interstitielle dans les glioblastomes**

Bonjour Nicolas Reyns, merci de nous accorder cet entretien pour la lettre d'information du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie.

Tu as publié une série de travaux originaux précliniques traitant de la thérapie photodynamique interstitielle dans les glioblastomes dans des revues internationales, dont un article intitulé « Interstitial photodynamic therapy and glioblastoma: Light fractionation in a preclinical model » publié dans la revue *Lasers in Surgery and Medicine* (*Lasers Surg Med.* 2017 Jul;49(5):506-515. doi: 10.1002/lsm.22620) et un article intitulé « Interstitial 5-ALA photodynamic therapy and glioblastoma: Preclinical model development and preliminary results » publié dans la revue *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* (*Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016 Mar;13:218-24. doi: 10.1016/j.pdpdt.2015.07.169).

Au nom du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie, nous t'adressons nos sincères félicitations pour la qualité et la constance de tes travaux

#### **Johan Pallud (JP) : Peux-tu te présenter en quelques mots ?**

Je suis professeur de Neurochirurgie au CHU de Lille. Mes activités cliniques concernent essentiellement l'oncologie, la radiochirurgie Gamma Knife et la chirurgie des épilepsies pharmacorésistantes. Mon axe de recherche principal est constitué de la thérapie photodynamique des gliomes de haut grade. Cette recherche est effectuée au sein de l'INSERM U1189, unité à laquelle je suis affiliée.

#### **JP : Comment t'es venue l'idée de travailler en particulier sur la thérapie photodynamique interstitielle dans les glioblastomes ? Quelles furent la genèse et l'évolution de ces travaux ?**

Cette idée est née d'une rencontre. J'ai en effet été amené dès 2007 à travailler avec M. Vermandel, physicien médical, dans le cadre de mon activité de radiochirurgie Gamma Knife. M. Vermandel émargeait à l'INSERM U703 (devenue U1189) dirigée par S. Mordon. La thérapie photodynamique (PDT) était une des thématiques de cette unité et était développée dans les carcinomes prostatiques, une étude de phase III ayant été menée dans ce champ d'application. A partir de 2010, M. Vermandel, S. Mordon et moi-même avons discuté de la pertinence de cette technique dans les gliomes de haut grade, à savoir l'illumination à une longueur d'onde donnée des cellules tumorales photosensibilisées par un agent pharmacologique afin d'obtenir une réaction cytotoxique en présence d'oxygène. De nombreuses observations sont rapportées dans la littérature faisant état de procédures de PDT, le plus souvent interstitielles, en dehors de tout essai contrôlé et avec différents photosensibilisateurs et protocoles d'illumination. De fait cette technique n'a jamais émergé faute d'un niveau de preuve d'efficacité. Notre objectif à terme est de créer les conditions d'un essai contrôlé de thérapie photodynamique dans la prise en charge des glioblastomes, sur les bases d'une recherche translationnelle.

#### **JP : Les étapes de progression de ton projet sont très cadrées et bien visibles dans tes travaux. Peux-tu expliquer le rationnel sous-tendant cette progression par étapes successives ?**

Il nous a semblé indispensable d'obtenir des données précliniques permettant d'argumenter le protocole d'une procédure de PDT en clinique. Ces données précliniques ont été recueillies dans le cadre de plusieurs Master 2. Une première étape a consisté à maîtriser un modèle murin de glioblastome U87 et de vérifier la faisabilité d'une PDT

interstitielle au 5-ALA (acide 5-aminolévulinique) ainsi que ses effets histologiques (master 2 MC. Tétard, 2013). Une deuxième étape a consisté à évaluer les effets histologiques et remnographiques du fractionnement de l'illumination à forte puissance (master 2 HA. Leroy, 2014). Nous avons documenté les effets du fractionnement à faible puissance dans le cadre d'un troisième Master 2 (M. Quidet, 2015).

### **JP : Peux-tu nous résumer les principaux résultats de ces travaux ?**

Nous avons été assurés de l'effet photochimique de l'illumination à 635 nm (lumière rouge) de cellules de glioblastome U87 photosensibilisées à la protoporphyrine IX dont le 5-ALA est précurseur. Nous avons en effet constaté des phénomènes de nécrose induits par la PDT. Le fractionnement de l'illumination a permis une amplification de la nécrose et l'obtention de corps apoptotiques et ce d'autant que l'illumination a été délivrée à faible puissance. Ces effets histologiques ont été corrélés à des données remnographiques en IRM petit animal, puisque une augmentation du coefficient de diffusion et une diminution de la perfusion tumorale ont été associées à la nécrose induite par la PDT.

### **JP : L'emploi de l'acide 5-aminolévulinique comme photosensibilisateur semble évident concernant les glioblastomes, du fait de son emploi pour la chirurgie de résection fluoro-guidée. Est-ce envisageable d'utiliser les deux techniques dans notre pratique clinique future ?**

Notre choix du 5-ALA vient effectivement de son AMM sous la forme du Gliolan pour la chirurgie fluoro-guidée. Il nous a semblé qu'il serait plus facile d'être autorisés à utiliser pour la PDT un agent pharmacologique déjà autorisé pour la chirurgie cérébrale et dont la toxicité, au demeurant assez faible, est bien documentée. En PDT, le 5-ALA est le précurseur du photosensibilisateur qu'est la protoporphyrine IX (PPIX). Cette molécule présente un pic d'absorption de la lumière à 400 nm permettant la fluorescence en lumière bleue et un pic d'absorption à 635 nm permettant la PDT par l'exposition à la lumière rouge. C'est en ce sens que nous développons l'essai clinique INDYGO de thérapie photodynamique peropératoire actuellement en cours à Lille. Trois patients ont ainsi été opérés en condition fluoro-guidée avant réalisation d'une PDT par illumination de la cavité opératoire avec un laser à 635 nm au moyen d'un dispositif développé au sein de l'U1189 (thèse d'université de C. Dupont). Cette procédure permet le photodiagnostic et la thérapie photodynamique avec la même molécule au cours d'un seul temps opératoire selon le concept « to see and to treat ».

### **JP : L'emploi d'autres photosensibilisateurs est-il envisageable ?**

Il existe de nombreux photosensibilisateurs disponibles. Les qualités recherchées d'un photosensibilisateur pour la PDT des gliomes de haut grade sont : un pic d'absorption dans le spectre de lumière rouge, longueur d'onde permettant une bonne pénétration tissulaire, une sélectivité tumorale, permettant une PDT sélective à l'égard des cellules tumorales, une demi-vie courte afin de limiter la toxicité cutanée et systémique. De fait cela diminue le nombre de photosensibilisateurs éligibles à quelques molécules. Une des plus anciennes utilisées est le Photofrin® (prophyrine de synthèse), qui présente l'inconvénient d'une photosensibilisation cutanée prolongée. Le Foscan® (famille des chlorines), bien que très efficace est une molécule peu tolérante avec une toxicité importante, en cas d'erreur dosimétrique lors de l'illumination. Le sodium Talaporfin est actuellement utilisé au Japon en PDT peropératoire.

### **JP : A quelle concentration de 5-ALA peut-on s'attendre à avoir un effet thérapeutique chez l'homme ? Est-ce compatible avec celle obtenue lors de l'administration d'acide 5-aminolévulinique pour la chirurgie de résection fluoro-guidée ?**

A partir du moment où il existe une fluorescence de bonne qualité après administration de 5-ALA, la concentration intracellulaire de PPIX est suffisante pour une réaction photochimique après exposition à la lumière rouge. Toutefois

## **Club de Neuro-Oncologie**

---

le ratio entre posologie du 5-ALA et effet thérapeutique n'est pas documenté. A ce stade de notre développement clinique, nous avons choisi de ne pas modifier la posologie du 5-ALA utilisée dans la chirurgie fluoro-guidée afin de ne pas augmenter le risque de toxicité de la PDT peropératoire évaluée par INDYGO. Nous avons pris le parti de l'administration du Gliolan au moins 6h avant la chirurgie, puisque c'est dans ces conditions que nous avons pu constater la meilleure fluorescence rendant compte d'une bonne concentration intracellulaire en PPIX.

**JP : Peut-on extrapoler de possibles effets indésirables chez l'homme à partir des données précliniques ? Le cas échéant, comment s'en prémunir ?**

Le principal effet indésirable documenté en phase préclinique a consisté en une réaction oedématogène, surtout à forte puissance d'illumination. L'objectif principal d'INDYGO est de documenter la toxicité de la PDT, que nous réalisons à basse puissance dans cet essai. Par principe, l'intervention est encadrée par une corticothérapie, somme toute assez classique dans la prise en charge chirurgicale des glioblastomes.

**JP : La thérapie photodynamique interstitielle dans les glioblastomes sera t'elle applicable dans les procédures à crâne fermé, dans les craniotomies ou dans les deux cas ?**

Par définition la PDT interstitielle s'effectue à crâne fermé par implantation en condition stéréotaxique de fibres optiques amenant la lumière laser. Ses indications concernent des tumeurs inopérables et de volume modéré, à composante nécrotique limitée. C'est rarement le cas des glioblastomes au moment de leur première prise en charge. En revanche il peut s'agir d'une bonne option thérapeutique au moment de la récurrence. Nous avons donc choisi de développer d'abord en clinique la PDT peropératoire bien que notre modèle préclinique ait recours à une PDT interstitielle. Nous réalisons ainsi une PDT peropératoire après exérèse de glioblastomes nouvellement diagnostiqués.

**JP : Quelle sera la prochaine étape pour faire évoluer ce projet ? Comment le Club de Neuro-Oncologie pourra t'il t'aider ?**

L'essai de faisabilité en cours, s'il est concluant notamment au sujet de la toxicité de la procédure, devrait permettre d'argumenter une étude randomisée multicentrique comparant résection fluoroguidée seule à résection fluoroguidée associée à la PDT. Ce protocole de PDT peropératoire a d'ailleurs été pensé afin de pouvoir être reproductible facilement par une équipe neurochirurgicale non experte en PDT mais ayant l'expérience en routine de la chirurgie fluoroguidée. Naturellement toute assistance du club de Neuro-Oncologie pour mener à bien ce type d'étude sera la bienvenue.

**JP : Bravo une nouvelle fois pour cet excellent travail récompensé par des publications de haut niveau. Au nom du Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie, merci d'avoir accepté mon invitation d'entretien.**