



Chimiothérapie intra-artérielle dans le traitement des tumeurs cérébrales : état des lieux et perspectives

Vanessa Epifani

► To cite this version:

Vanessa Epifani. Chimiothérapie intra-artérielle dans le traitement des tumeurs cérébrales : état des lieux et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01732813

HAL Id: hal-01732813

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732813>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Chimiothérapie intra-artérielle dans le traitement des tumeurs cérébrales : état des lieux et perspectives

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 septembre 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Vanessa EPIFANI**
née le 07 juillet 1986 à Hayange (57)

Membres du Jury

Président : Pr. Pierre Labrude, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Dr. Kahina Hassani, Pharmacien hospitalier, Hôpital Central du CHU de Nancy
Pr. Luc Taillandier, Neuro-oncologue, Hôpital Central du CHU de Nancy
Pr. Bruno Chauffert, Oncologue médical, CHU Amiens Sud-Salouel

Liste des enseignants de la faculté de pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Vincent LOPPINET
 Marcel MIRJOLET
 François MORTIER
 Maurice PIERFITTE
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Jean-Louis MONAL
 Dominique NOTTER
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Gilles AULAGNER	86	Pharmacie clinique
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	87	Biologie cellulaire
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS (suite)

*Section CNU**

Discipline d'enseignement

Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Santé publique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	86	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>

Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

****Discipline du Conseil National des Universités :***

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

le 06/05/2011

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A monsieur le Professeur Pierre Labrude,

De la faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

A madame le Docteur Kahina Hassani, pharmacienne hospitalière,

De l'Hôpital Central de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse, pour ses conseils et son implication.

A monsieur le Professeur Luc Taillandier, neuro-oncologue,

De l'Hôpital Central de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse, pour ses conseils et son temps précieux.

A monsieur le Professeur Bruno Chauffert, oncologue médical,

Du Centre Hospitalier Universitaire Sud-Salouel d'Amiens,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Sincères remerciements et hommages respectueux.

Remerciements

Au Secrétariat de neurologie de l'Hôpital Central de Nancy,

Merci à Anne-Laure pour son efficacité.

A mes parents et à ma sœur,

Un grand merci pour votre soutien tout au long de ces années.

A Steve,

Pour ton soutien, ta patience. Je te remercie, et encore un petit peu.

A mes amis,

Pour avoir égayé toutes ces années d'étude, et pour toutes celles à venir.

Sommaire

Liste des figures	11
Liste des tableaux	13
Liste des abréviations	14
Introduction	16
1ère Partie : Anatomo-physio-pathologie de la barrière hémato-encéphalique.....	18
1 Anatomie et physiologie de la barrière hémato-encéphalique.....	19
1-1 Anatomie de la barrière hémato-encéphalique	19
1-1-1 Organisation de la barrière hémato-encéphalique	19
1-1-2 Les organes circumventriculaires	22
1-2 Physiologie de la barrière hémato-encéphalique	23
1-2-1 Constitution biochimique	23
1-2-2 Régulation de la perméabilité de l'endothélium cérébral.....	23
1-3 Passage de la barrière hémato-encéphalique.....	25
1-3-1 Contourner la barrière hémato-encéphalique.....	25
1-3-2 Augmenter la perméabilité paracellulaire de la barrière hémato-encéphalique.....	26
1-3-2-1 Ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique	26
1-3-2-2 Utilisation de médiateur vasoactif.....	28
1-3-2-3 Inhiber les transporteurs d'efflux de la barrière hémato-encéphalique : exemple de la P-gp ..	28
2 La barrière dans le cadre des tumeurs cérébrales.....	29
2-1 Augmentation de la perméabilité de la BHE dans les tumeurs cérébrales	29
2-2 Rôle des pompes d'efflux au cours du traitement des tumeurs cérébrales	30
2ème partie: Bases théoriques et expérimentales/ Bases cliniques de la voie artérielle en oncologie.....	31
1 Hors système nerveux.....	32
Etude sur le porc :.....	32
2 Système nerveux	33
2-1 Ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique.....	33
2-2 Diminution des doses efficaces	41
2-3 Les autres méthodes permettant d'augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique	42
2-4 Association de chimiothérapie intra-artérielle et d'hyperthermie interstitielle	48
2-5 Activité de la vincristine dans le traitement des tumeurs du système nerveux central	48
3 Bases cliniques de la voie artérielle en oncologie hors système nerveux.....	51

3ème partie : La voie artérielle avec ou sans ouverture provoquée de la BHE en neuro-oncologie clinique (efficacité / tolérance)	54
1 Gliomes	55
2 Lymphomes.....	69
3 Germinomes.....	75
4 Autres tumeurs cérébrales.....	79
5 Métastases cérébrales.....	86
4ème partie : Etat des lieux au CHU de Nancy à propos de neuf patients : expérience locale	93
1 « Matériel et méthode »	94
2 Résultats.....	94
3 Discussion.....	96
4 Conclusion.....	97
Conclusion et perspectives	98
Annexe 1 : Récapitulatif des études cliniques	99
Bibliographie	101
RESUME :.....	107

Liste des figures

<u>FIGURE 1:</u> LES JONCTIONS SERREES AU NIVEAU DE LA BHE	22
<u>FIGURE 2:</u> IMPLICATION DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES NEUROLOGIQUES	30
<u>FIGURE 3:</u> LES POURCENTAGES ESTIMES D'ESPACE TISSULAIRE ACCESSIBLE (ML/MG) A 8 JOURS APRES L'INOCULATION DES CELLULES LX-1 POUR LES MOLECULES AIB (A), MTX (B), ET DEX70 (C).....	34
<u>FIGURE 4:</u> LES POURCENTAGES ESTIMES D'ESPACE TISSULAIRE ACCESSIBLE (ML/G) POUR LES ECHANTILLONS ICT ET BAT A 8, 12 ET 16 JOURS APRES L'INOCULATION DES CELLULES TUMORALES POUR DEUX GROUPES DE TRAITEMENT : SOLUTION SALINE OU OUVERTURE OSMOTIQUE DE LA BHE	35
<u>FIGURE 5:</u> TAUX DE [14] ACNU DANS L'ARTERE FEMORALE APRES INJECTION IV OU INTRA-CAROTIDIENNE.....	37
<u>FIGURE 6:</u> TAUX DE [14]ACNU DANS LE CORTEX ET DANS LA SUBSTANCE BLANCHE APRES INJECTION IV OU IA.....	38
<u>FIGURE 7:</u> AUTORADIOGRAMMES (HAUT) ET SECTIONS HISTOLOGIQUES CORRESPONDANTES (BAS) A 1 MINUTE (GAUCHE) ET 5 MINUTES (DROITE) APRES INJECTION IV	39
<u>FIGURE 8:</u> AUTORADIOGRAMMES (HAUT) ET SECTIONS HISTOLOGIQUES CORRESPONDANTES (BAS) A 1 MINUTE APRES INJECTION INTRA- CAROTIDIENNE DU TRACEUR.....	40
<u>FIGURE 9:</u> AUTORADIOGRAMMES (HAUT) ET SECTIONS HISTOLOGIQUES CORRESPONDANTES (BAS) 5 MINUTES APRES L'INJECTION INTRACAROTIDIENNE DU TRACEUR.	40
<u>FIGURE 10:</u> AUGMENTATION DE LA DIFFUSION DE MTX AU NIVEAU DE DIFFERENTES REGIONS CEREBRALES APRES ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE 1-O-PENTYLGLYCEROL DANS L'ARTERE CAROTIDIENNE DROITE	45
<u>FIGURE 11:</u> EFFETS DE L'INJECTION COMBINEE DE PLUSIEURS ALKYGLYCEROLS SUR LA DIFFUSION CEREbraLE DU MTX	46

<u>FIGURE 12:</u> QUANTITE DE VINCRISTINE RETROUVEE DANS CHAQUE ECHANTILLON DE RAT (FMOL/MG) DETERMINEE PAR AUTORADIOGRAPHIE QUANTITATIVE	49
<u>FIGURE 13:</u> SCHEMA DU PROTOCOLE DE CHIMIOOTHERAPIE IA ET HYPERTHERMIE INTERSTITIELLE	60
<u>FIGURE 14:</u> IRM DU PATIENT (5) A 0, 3 ET 26 MOIS DE SON ENTREE DANS L'ETUDE	66
<u>FIGURE 15:</u> SURVIE GLOBALE ET TEMPS AVANT PROGRESSION EN FONCTION DES GROUPES DE RISQUES	72
<u>FIGURE 16:</u> LA REPONSE D'UN PATIENT ATTEINT D'UNE METASTASE CEREBRALE DE LYMPHOME NON-HODGIKIEN A CELLULES B	88
<u>FIGURE 17:</u> LES MEILLEURS REPONSES RADIOLOGIQUES D'APRES LES CRITERES DE MC DONALD POUR CHAQUE SOUS GROUPE HISTOLOGIQUE ANALYSE DANS CETTE ETUDE	89

Liste des tableaux

<u>TABLEAU I</u> : REPONSES OBTENUES APRES CHIMIOOTHERAPIE IA ET IV	58
<u>TABLEAU II</u> : TEMPS AVANT PROGRESSION TUMORALE	58
<u>TABLEAU III</u> : TEMPS DE SURVIE	58
<u>TABLEAU IV</u> : PROTOCOLE DE TRAITEMENT PAR METHOTREXATE IA.....	70
<u>TABLEAU V</u> : LES DIFFERENTS PROTOCOLES UTILISES DE 1981 A 2006.....	77
<u>TABLEAU VI</u> : LES DIFFERENTS PROTOCOLES UTILISES EN CONJONCTION AVEC L'OUVERTURE OSMOTIQUE DE LA BHE	80
<u>TABLEAU VII</u> : LES MEILLEURES REPONSES RADIOLOGIQUES OBTENUES SELON LES CRITERES DE MCDONALD	81
<u>TABLEAU VIII</u> : SURVIE DEPUIS LE DIAGNOSTIC EN FONCTION DES GROUPES HISTOLOGIQUES	81
<u>TABLEAU IX</u> : TEMPS AVANT PROGRESSION POUR CHAQUE GROUPE HISTOLOGIQUE	82
<u>TABLEAU X</u> : RESUME DES REPONSES ET TOXICITES DU TRAITEMENT PAR DDP	85
<u>TABLEAU XI</u> : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DU CHU DE NANCY.....	96

Liste des abréviations

AA : astrocytome anaplasique

ACNU : nimustine

AO : oligodendrogliome anaplasique

ATP : adénosine triphosphate

BBBD : blood brain barrier disruption (ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique)

BCNU : carmustine (bis-chloroethylnitrosuré)

BHE : barrière hémato-encéphalique

CHU : centre hospitalier universitaire

CI : confidence interval (intervalle de confiance)

CIA : chimiothérapie intra-artérielle

CNS : central nervous system (système nerveux central)

CR : complete response (réponse complète)

Da: Dalton

DDP: cis-diammine-dichloro-platinum

EEG: électro-encéphalogramme

GBM: glioblastome

G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor (facteur de croissance granulocytaire)

HPLC: high-performance liquid chromatography (chromatographie liquide haute performance)

IA: intra-artériel

IK: indice de Karnofsky

IRM : imagerie à résonance magnétique

LD10 : lethal dose 10% (dose létale 10%)

LCP : lymphomes cérébraux primitifs

LCR : liquide céphalo-rachidien

LCS : liquide cérebrospinal

MTX : methotrexate

MR : minor response (réponse mineure)

OA : oligoastrocytome

OMS : organisation mondiale de la santé

PCNSL : primary central nervous system lymphoma (lymphome primitif du système nerveux central)

PCV : procarbazine, lomustine, vincristine

PD : progressive disease (maladie progressive)

P-gp : P- glycoprotéine

PNET : primitive neuroectodermal tumors (tumeurs neurectodermiques primitives)

PR : partial response (réponse partielle)

SD : stable disease (maladie stable)

SGOT : sérum glutamooxaloacétate transférase (ASAT, Aspartate-Aminotransférase)

SGPT : sérum glutamopyruvate transférase, (ALAT, Alanine-Aminotransférase)

TJ : tight junction (jonction serrée)

TMZ : témozolomide

TTP : time to progression (temps avant progression)

TTT : traitement

VEGF : vascular endothelial growth factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

ZO : zona occludens

Introduction

Les tumeurs cérébrales regroupent de nombreux types histologiques présentant chacun des spécificités en termes de réponse au traitement et de pronostic. Les tumeurs les plus fréquentes sont les glioblastomes et les méningiomes (1). Les tumeurs intracrâniennes ont des répercussions précoces sur l'état fonctionnel des patients, et leurs localisations les rendent parfois difficile d'accès aux traitements.

En France il n'existe pas de recensement national institutionnel des tumeurs intracrâniennes, les données épidémiologiques disponibles correspondent à des extrapolations des données issues du recensement de quelques départements et du registre national des décès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales des décès. Ces données ne prennent en considération que les cas de tumeurs cérébrales malignes (1). En France en 2005, 4120 nouveaux cas étaient estimés représentant 1.3% des cancers, leurs fréquences les situent au quinzième rang des cancers chez l'homme et chez la femme. Les taux d'incidence standardisée sont de 5,7 chez l'homme et de 4,2 chez la femme : le sexe ratio est de 1,4. Avec 3019 décès estimés en 2005, ces tumeurs se situent au quatorzième rang des décès par cancer et représentent 2,1 % des décès par cancer. Les tumeurs cérébrales peuvent survenir à tout âge mais leur incidence augmente progressivement avec l'âge avec un pic à 25/100 000 pour les hommes et à 16/100 000 pour les femmes à soixante-dix ans (2).

Les traitements de référence des tumeurs cérébrales consistent selon la localisation et l'histologie en l'exérèse chirurgicale et/ou la radiothérapie et/ou la chimiothérapie systémique intraveineuse ou orale. La barrière hémato-encéphalique ainsi que les risques de dommages fonctionnels et cognitifs dus à la localisation de ces tumeurs limitent le potentiel de ces traitements. Malgré les progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge thérapeutique, les tumeurs cérébrales peuvent causer des symptômes très invalidants, altérant la qualité de vie des patients et laissant un pronostic vital sombre.

Ces traitements de référence ne montrant pas toujours une efficacité suffisante, des équipes ont travaillé sur d'autres moyens thérapeutiques et notamment l'utilisation de la chimiothérapie par voie intra-artérielle dans le traitement de ces tumeurs. Ce travail vise à faire un point sur l'utilisation de cette voie dans le traitement des tumeurs cérébrales. L'objectif de cette thèse n'est pas d'être une revue exhaustive de l'emploi de la chimiothérapie intra-artérielle en neuro-oncologie mais plutôt une synthèse à l'usage des

praticiens qui se posent la question de l'intérêt de la chimiothérapie intra-artérielle dans le traitement des tumeurs cérébrales dans leur pratique courante.

L'étude la barrière hémato-encéphalique principal obstacle au traitement par chimiothérapie conventionnelle sera traitée en premier lieu, ensuite les bases expérimentales et théoriques de la voie artérielle seront abordées ainsi que les bases cliniques de la voie artérielle hors système nerveux. Des études cliniques sur l'utilisation de la voie artérielle en neuro-oncologie ont été réalisées et seront détaillées. Enfin ce travail décrira l'expérience d'utilisation de la voie intra-artérielle dans l'unité de neuro-oncologie de l'Hôpital Central du CHU de Nancy.

1ère Partie : Anatomico-physio-pathologie de la barrière hémato-encéphalique

1 Anatomie et physiologie de la barrière hémato-encéphalique

1-1 Anatomie de la barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique est définie comme l'ensemble des structures séparant le compartiment liquidien sanguin de l'encéphale des deux autres compartiments liquidiens du système nerveux central : le liquide extracellulaire du tissu cérébral et le liquide cébrospinal (LCS) (3). Il existe donc deux interfaces : l'interface sang/tissu et l'interface sang/ LCS au niveau des plexus choroïdes et des méninges. Le liquide extracellulaire du système nerveux central ne s'échange pas librement avec le milieu extracellulaire général, assurant ainsi un environnement très stable au cerveau. La barrière hémato-cérébrale est située à toutes les interfaces séparant le sang du tissu cérébral, sauf au niveau de certaines petites zones cérébrales spécialisées appelées les organes circumventriculaires.

Le concept de barrière entre le sang et les liquides extracellulaires du cerveau a été établi au début du siècle dernier. En 1909, Goldmann injecta par voie intraveineuse du bleu trypan et observa une diffusion rapide de ce colorant dans l'ensemble des liquides extracellulaires du corps à l'exception du cerveau et de la moelle épinière où seuls les plexus choroïdes furent colorés en bleu. En 1913, il injecta le même produit dans l'espace sous-arachnoïdien et dans les ventricules cérébraux d'animaux : le cerveau et la moelle épinière se coloraient fortement et le colorant ne diffusait pas dans les autres tissus du corps, confirmant que le manque de coloration des structures cérébrales dans la première expérience n'était pas dû à un défaut d'affinité du colorant pour ces structures, mais à l'existence d'une barrière hémato-encéphalique localisée autour de ces vaisseaux (3).

1-1-1 Organisation de la barrière hémato-encéphalique

- Le complexe neuro-vasculaire

La BHE est formée de cellules endothéliales cérébrales qui présentent des jonctions intercellulaires de type étanche. Séparés des cellules endothéliales par une lame basale, divers types cellulaires : les péricytes, les astrocytes et les neurones participent également à cette architecture. Cela a amené récemment à concevoir ces différents acteurs comme faisant partie d'une même entité appelée le «complexe neuro-vasculaire» (4).

Les cellules endothéliales :

Les cellules endothéliales des capillaires et des microvaisseaux cérébraux se distinguent des cellules endothéliales périphériques par différentes caractéristiques :

- L'absence de fenestration corrélée à la présence de jonctions serrées (capillaires continus).
- Une très faible transcytose non spécifique (pinocytose) et une très faible diffusion paracellulaire des composés hydrophiles.
- Un grand nombre de mitochondries associées à une activité métabolique importante.
- L'expression polarisée de récepteurs et de transporteurs membranaires, responsables du transport actif des nutriments du sang vers le cerveau et de l'efflux de substances toxiques du cerveau vers le compartiment vasculaire (5).

La caractéristique principale de l'endothélium cérébral chez les mammifères est sa perméabilité extrêmement faible vis-à-vis des protéines plasmatiques ou des ions (6).

La lame basale :

La matrice extracellulaire sur laquelle repose l'endothélium cérébral, ou lame basale, est constituée de trois couches accolées, l'une formée majoritairement de laminine-4 et -5 produites par les cellules endothéliales, l'autre de laminine-1 et -2 produites par les astrocytes, une troisième couche, entre les deux premières étant formée de collagène IV produit à la fois par les cellules endothéliales et les astrocytes (7). Ces trois couches contiennent également d'autres types de collagènes, de glycoprotéines et de protéoglycannes (8).

L'importance de la lame basale dans l'intégrité de la BHE a été longtemps sous-estimée alors qu'elle constitue une partie importante du complexe neuro-vasculaire (9).

Les péricytes :

Les péricytes sont présents dans les microvaisseaux non cérébraux et cérébraux (où ils sont particulièrement riches), entourés de la lame basale des cellules endothéliales. Ils sont largement impliqués dans le maintien de l'intégrité des vaisseaux et dans le maintien d'une perméabilité faible de la BHE (4).

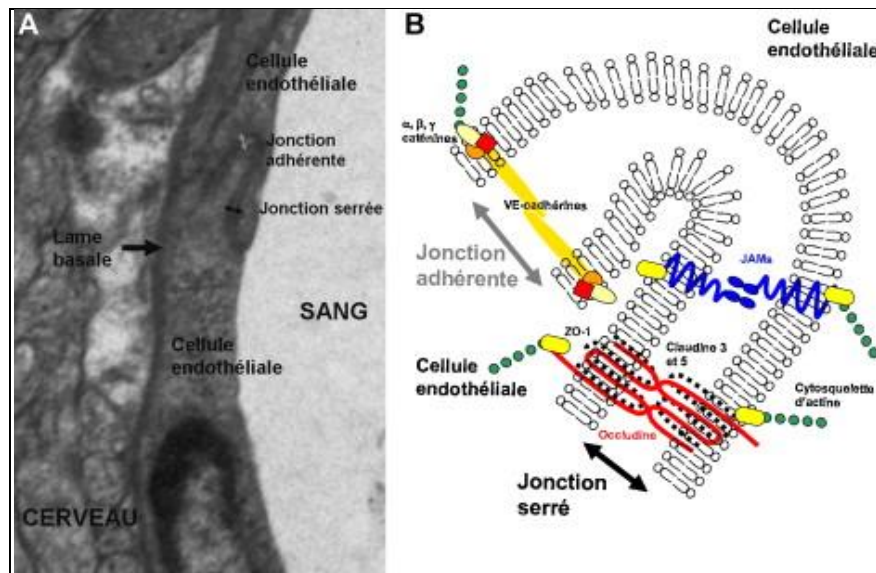
Les astrocytes :

Les prolongements cellulaires des astrocytes forment un manchon entourant les microvaisseaux cérébraux. De nombreux médiateurs sécrétés par les astrocytes (ou péricytes) contribueraient à l'intégrité de la BHE comme le glial-derived neurotrophic factor (GDNF), l'angiopoïétine-I (10) et l'angiotensine-II (11).

- Les jonctions serrées

L'endothélium microvasculaire cérébral présente des jonctions adhérentes formées par l'interaction homophile de molécules d'adhérence sensibles aux ions Ca^{2+} , les VE-cadhérines (vascular endothelial cadherin). Ces molécules qui sont des glycoprotéines transmembranaires, sont reliées au cytosquelette d'actine par le complexe des caténines (4). L'endothélium cérébral se distingue cependant des autres endothelia par l'existence de jonctions serrées (TJ) (cf. figure 1). Ces TJ sont des jonctions de type étanche qui sont responsables de la très faible perméabilité de la BHE vis-à-vis des protéines et des nutriments plasmatiques. Les TJ délimitent, au niveau des cellules endothéliales, le pôle apical (ou luminal, en contact avec le sang) et le pôle basal (ou abluminal, face au parenchyme cérébral).

Les TJ font intervenir trois types de molécules membranaires : l'occludine, les claudines, et les junctional associated molecules (JAM) qui interagissent de manière homophile ou hétérophile. De plus, des protéines cytoplasmiques accessoires, comme les zona occludens (ZO)-1,-2,-3 et la cinguline (12), relient ces protéines membranaires au cytosquelette d'actine et participent au maintien de l'intégrité de la BHE.



A. Coupe de cerveau de rat en microscopie électronique montrant une jonction serrée entre deux cellules endothéliales cérébrales. B. Vue schématique d'une jonction serrée.

Figure 1: Les jonctions serrées au niveau de la BHE (4)

1-1-2 Les organes circumventriculaires

Dans des régions du cerveau regroupées autour des ventricules (les organes circumventriculaires), l'endothélium des capillaires sanguins se caractérise par l'absence de jonction serrée, autorisant la diffusion de substances dans l'espace péri-endothélial. Ces organes sont successivement la neuro-hypophyse, l'éminence médiane, l'organe vasculaire de la lame terminale, l'organe subfornical, l'épiphysse et l'area postrema. Les organes circumventriculaires regroupent des zones de neurosecrétion, ainsi que des zones chimio sensibles impliquées dans des régulations sensorielles. Il n'existe pas de passage dans le liquide céphalorachidien malgré la proximité du ventricule car les cellules situées à la surface des ventricules (tanicytes) sont liées par des jonctions serrées empêchant les échanges entre les organes circumventriculaires et le liquide céphalorachidien (3).

1-2 Physiologie de la barrière hémato-encéphalique

1-2-1 Constitution biochimique

La membrane de la BHE est formée essentiellement par une couche bi-moléculaire de phospholipides. Des protéines de structure sont insérées dans cette couche partiellement ou de part en part. Les portions extériorisées en dehors de la couche phospholipidique portent des résidus ionisés (positif ou négatif). Ces protéines porteuses d'ions représentent probablement une voie de passage pour les flux d'ions (3).

1-2-2 Régulation de la perméabilité de l'endothélium cérébral

Les caractéristiques structurales de la BHE et de la barrière sang-LCR limitent considérablement la diffusion paracellulaire des solutés circulants notamment des xénobiotiques et des cellules immunitaires. Mais la présence au niveau de l'endothélium cérébral d'une grande variété de récepteurs et transporteurs membranaires assure le transport spécifique et la biodisponibilité cérébrale des nutriments et des ions essentiels (4).

Alors que la diffusion d'une molécule à travers les membranes cellulaires dépend de son coefficient de solubilité lipidique (coefficient de partition octanol/eau), de sa masse moléculaire et de sa conformation, le passage de molécules à travers la BHE est largement dépendant de transporteurs ou de récepteurs spécifiques (13).

Les canaux aqueux et ioniques :

En raison à la fois de l'existence d'une boîte crânienne circonscrite interdisant tout excès d'eau pouvant conduire à un œdème et de l'importance des mouvements ioniques pour la propagation de l'influx nerveux, le maintien de l'homéostasie cérébrale aqueuse et ionique nécessite une stricte régulation. Les molécules d'eau sont capables de traverser l'endothélium cérébral par simple diffusion par voie paracellulaire et par voie vésiculaire à travers les cellules endothéliales pour ensuite être prises en charge par des canaux spécifiques, les aquaporines. Les aquaporines constituent une famille de six protéines transmembranaires s'assemblant pour former un canal facilitant le transport bidirectionnel de l'eau (4).

Les ions monovalents essentiels tels que le sodium, le potassium, le chlore, et les ions hydrogènes sont capables de traverser la BHE par différents canaux ou par des ATPases (4).

Les transporteurs :

Les transporteurs responsables de l'influx et de l'efflux des nutriments endogènes ainsi que des xénobiotiques au niveau de la BHE appartiennent à deux grandes familles : les transporteurs solute carrier (SLC) et les transporteurs ATP binding cassette (ABC) (14) (13) (15).

Les transporteurs de la famille SLC regroupent les transporteurs de substrats énergétiques (glucose, lactate, créatine). Le glucose passe la BHE par un transport facilité, indépendant du sodium, par des protéines à douze régions transmembranaires les protéines GLUT (SLC2A) (15). GLUT1 est exprimée par de nombreux types cellulaires (dont les astrocytes), mais les cellules endothéliales cérébrales l'expriment à un niveau particulièrement élevé. Les neurones expriment un autre transporteur, GLUT3. GLUT1 est majoritairement exprimée à la membrane luminale (16) et peut transporter tous les D-hexoses (le D-glucose, le D-mannose, le D-galactose et le D-xylose). Le lactate et le pyruvate sont transportés par le *monocarboxylic acid transporter* (MCT1) (SLC16A1). Ce transporteur, exprimé au niveau des membranes lumineuses et ablumineuses des cellules endothéliales cérébrales, prend en charge également les acides monocarboxyliques, les corps cétoniques, certains acides monocarboxyliques médicamenteux comme le probénécide, l'acide salicylique, l'acide nicotinique et certaines β -lactamines (15). La famille des transporteurs SLC comprend également les transporteurs d'acides aminés. Le glutamate, l'aspartate, la glycine et l'acide γ -amino-butyrique (GABA), principaux neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central, sont capables d'être synthétisés localement, sécrétés, puis recyclés. Tous les autres acides aminés essentiels proviennent de la circulation périphérique et sont transportés vers le cerveau à travers la BHE. D'autres transporteurs de cette famille exprimés au niveau de la BHE permettent le transport de neurotransmetteurs, de nucléosides, de différentes hormones et de médicaments en conditions pathologiques. Deux sous-familles de ces transporteurs sont largement étudiées en raison de leur implication dans la biodisponibilité de nombreux médicaments au niveau du parenchyme cérébral et ils constituent ainsi des cibles thérapeutiques potentielles : ce sont les *organic anion transporting polypeptides* (OATP/SLCO/SLC21) et les *organic anion transporters* (OAT/SLC22A) (15).

Les transporteurs ABC ont la particularité d'être impliqués dans l'extrusion des molécules potentiellement toxiques en dehors du cerveau ou du LCR : elles sont de fait également appelées pompes d'efflux. La famille des transporteurs ABC a un très large spectre d'action, prenant en charge des molécules de structures très variées (allant d'ions à des

polypeptides) contre un gradient de concentration à travers la membrane, grâce à l'hydrolyse de l'ATP (13). Chez l'homme, quarante-huit transporteurs ABC ont été décrits parmi lesquels certains jouent un rôle majeur au niveau de la BHE (14). L'un d'eux, la P-glycoprotéine (P-gp) est décrite comme étant le transporteur responsable de la résistance des cellules cancéreuses à des nombreuses molécules de chimiothérapie. C'est une glycoprotéine de 170 kDa, produite par le gène *ABCB1* (appelé aussi *MDR1*). La P-gp est localisée dans la membrane apicale des cellules endothéliales cérébrales (13).

1-3 Passage de la barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique est un obstacle physiologique à la pénétration des molécules thérapeutiques dans le traitement des tumeurs cérébrales. L'efficacité thérapeutique d'une molécule implique qu'elle atteigne sa cible à une concentration suffisante. La barrière hémato-encéphalique limite le passage des molécules non liposolubles et ayant un poids moléculaire supérieur à 500 Da. Pour contourner cet obstacle, il existe trois stratégies principales.

1-3-1 Contourner la barrière hémato-encéphalique

La première approche utilisée pour cibler des médicaments dans le système nerveux central a été de la contourner par des injections intrathécales ou intracérébroventriculaires. Cependant, la barrière sang-LCR localisée au niveau de l'épithélium des plexus choroïdes, limite la diffusion des médicaments du LCR vers le parenchyme cérébral (17). Différentes stratégies alternatives d'administration in situ de chimiothérapie ont été proposées : par convection à l'aide de cathéters implantés dans les tumeurs cérébrales (convection-enhanced delivery), ou par implantation à l'intérieur de la cavité opératoire après résection chirurgicale de biomatériaux relarguant lentement le principe actif (18).

Ces techniques restent marginales en pratique courante.

1-3-2 Augmenter la perméabilité paracellulaire de la barrière hémato-encéphalique

1-3-2-1 Ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique

Rapoport et al (19) furent les premiers à démontrer qu'une perfusion intra-artérielle de substance hyperosmolaire produisait une altération réversible de la barrière hémato-encéphalique. En utilisant le «bleu de Evans» comme marqueur de la perméabilisation, ils ont établi que l'injection d'une solution d'une molalité d'au moins 1,6 était nécessaire pour produire cette altération. Ce marqueur possède un poids moléculaire de 68 500 Dalton et, se liant à l'albumine à la suite de son injection intraveineuse, ne traverse normalement pas la BHE. Le temps d'exposition des cellules endothéliales à cette solution est un des facteurs critiques dans la production de l'effet de perméabilisation. Bien que 20 secondes représentent probablement le temps de perfusion minimum pour produire l'effet palier d'ouverture de la BHE, la majorité des auteurs s'accordent sur 30 secondes comme temps de perfusion optimal. Différentes solutions de perfusion ont été utilisées dans l'élaboration de cette stratégie (mannitol arabinose, lactamide, solution saline, urée, et différents produits de contraste iodés). Pour des raisons pratiques, le mannitol est rapidement devenu l'agent de choix en application préclinique, ainsi qu'en application clinique (20).

Le phénomène de perméabilisation est transitoire, maximal 5 minutes après la perfusion de mannitol, et durant en moyenne de 20 minutes à 2 heures. Comme l'osmolalité de la solution est connue et constante (mannitol), et le temps d'exposition optimal des cellules endothéliales à la solution osmotique a été identifié à 30 secondes, seul le débit d'infusion demeure variable et est à ajuster pour chaque espèce animale. En effet, si le débit de perfusion est insuffisant, la solution hyperosmolaire ne remplacera pas le volume sanguin dans la distribution vasculaire traitée, et le mélange sang-mannitol produira une dilution de la solution hyperosmolaire, une baisse de l'osmolalité et une diminution de l'effet perméabilisant. Le débit doit donc être ajusté dans l'optique de remplir le territoire vasculaire choisi, sans toutefois produire un reflux excessif au sein du vaisseau parent susceptible d'entraîner des complications cardio-respiratoires (21). Ainsi, dans plusieurs modèles animaux, une infusion à débit excessif cause une surcharge liquidienne, et peut aussi produire, dans les minutes qui suivent l'infusion, un œdème pulmonaire aigu entraînant le décès. De plus, comme le débit de perfusion est grandement influencé par les paramètres cardiovasculaires, il devra idéalement être ajusté pour chaque individu d'une même espèce. Le

choix de l'agent anesthésique sera aussi déterminant dans le degré de perméabilisation. Plusieurs paramètres physiologiques auront une influence directe sur le degré d'ouverture de la BHE : la pression artérielle, le rythme cardiaque, la pression partielle en CO₂ artériel ainsi que le choix de l'agent anesthésique (20).

La procédure d'ouverture osmotique de la BHE débute par l'anesthésie générale du patient. L'intervention peut produire une instabilité hémodynamique lors de la perfusion du mannitol (bradycardie, hypertension artérielle), ainsi que des crises convulsives durant l'administration de la chimiothérapie, des événements plus facilement et rapidement corrigés lorsque le patient est sous anesthésie générale. L'intervention produit également une hypertension intracrânienne modérée pour une période transitoire d'environ 20 minutes. Une cérébro-protection est donc administrée au patient sous forme de barbituriques à haute dose avant la perfusion de mannitol.

Par la suite, le radiologue interventionnel procède à la mise en place d'un cathéter intra-artériel dans le vaisseau responsable de la majorité de l'irrigation tumorale (carotide interne gauche ou droite, ou artère vertébrale dominante). Le choix du vaisseau est entièrement dépendant de la localisation de la lésion. Par l'intermédiaire de ce cathéter intra-artériel, on procède ensuite à l'ouverture proprement dite de la BHE par la perfusion de mannitol 25 %, après en avoir déterminé le rythme de perfusion.

Une fois l'administration de mannitol terminée, la position du cathéter, de même que l'absence d'atteinte endothéliale sont vérifiées. Puis, la chimiothérapie intra-artérielle est administrée par ce même cathéter, à un débit de perfusion et une dilution présélectionnés afin d'éviter le phénomène du «streaming» impliquant un mauvais mélange de deux solutions en phase liquide.

Après l'ouverture osmotique de la BHE, l'administration intra-artérielle d'un agent de chimiothérapie en amplifie le passage en l'augmentant par un facteur pouvant atteindre cent fois le passage obtenu par une administration intraveineuse standard du même agent. Cette augmentation est de moindre degré si la perfusion de l'agent de chimiothérapie est effectuée par voie intraveineuse, après l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique : on constate alors une augmentation allant de sept à dix fois la dose mesurée par rapport à une administration intraveineuse standard (20).

1-3-2-2 Utilisation de médiateur vasoactif

Une autre approche pharmacologique est basée sur l'utilisation de médiateurs vasoactifs connus pour réguler la perméabilité endothéliale. Le RMP-7 est un analogue synthétique de la bradykinine ayant une affinité spécifique pour le récepteur P2 à la bradykinine. La bradykinine joue un rôle dans la modulation des jonctions serrées des cellules neuro-endothéliales. Il a été montré dans un modèle préclinique que l'administration de RMP-7 augmentait la concentration cérébrale de carboplatine lorsque les deux molécules étaient administrées simultanément (22). Bien que quelques problèmes soient survenus au cours de l'étude chez ces animaux tels que des tachyphylaxies et une restauration rapide de la barrière hémato-encéphalique en 1 heure, les résultats ont été suffisamment encourageants pour poursuivre des études précliniques chez l'homme. Malheureusement, dans deux études cliniques de phase II, le RMP-7 n'a pas montré d'activité (23) (24). D'autres études restent cependant nécessaires car les chercheurs ignorent pour le moment si le manque d'activité provient d'une concentration de RMP-7 trop faible dans ces études ou si cette piste doit être oubliée.

1-3-2-3 Inhiber les transporteurs d'efflux de la barrière hémato-encéphalique : exemple de la P-gp

Les propriétés de perméabilité de la BHE ne sont pas dépendantes que des jonctions serrées mais aussi de l'expression polarisée de différents transporteurs qui assurent l'apport au cerveau de facteurs nutritifs ou protègent le cerveau en refoulant vers le sang un grand nombre de substances potentiellement toxiques. L'une des mieux connues étant la P-gp. Le développement de substances inhibant les fonctions d'efflux de la P-gp au niveau cellulaire permettrait donc une augmentation de la concentration intracellulaire d'agent cytotoxique. Les inhibiteurs de la P-gp testés cliniquement ont été le verapamil, la quinidine et la cyclosporine notamment. Des essais cliniques utilisant des inhibiteurs de la P-gp ont donné des résultats décevants : une étude de phase II prometteuse a été suivie par un essai clinique de phase III donnant des résultats négatifs et arrêté prématurément pour cause de toxicité trop élevée.

Cependant, le rôle des inhibiteurs de la P-gp reste une question ouverte, en effet des études sur des modèles animaux ont montré une augmentation de la concentration intracellulaire d'agent de chimiothérapie (25). Chez des souris, l'administration concomitante

de PSC-833 et de paclitaxel a permis une augmentation de la concentration de paclitaxel au niveau des cellules tumorales cérébrales et a conduit à une meilleure réponse tumorale chez ces souris contre témoins (26).

En pratique, la méthode utilisée pour permettre de limiter l'impact de la BHE sur l'efficacité des traitements anticancéreux est dans la majorité des cas, l'ouverture osmotique de la BHE par injection de mannitol à 25 %. Cette méthode est celle donnant les résultats les moins controversés. De plus, le protocole d'exécution de cette technique est maintenant bien connu et bien maîtrisé, et surtout bien toléré par les patients.

2 La barrière dans le cadre des tumeurs cérébrales

La néovascularisation dans les tumeurs cérébrales primitives est corrélée à la progression tumorale et au type histologique (27). Des altérations de l'angiogenèse au niveau de la BHE ont été montrées tant en terme de modifications structurales des vaisseaux cérébraux que de l'augmentation associée de la perméabilité capillaire (28).

2-1 Augmentation de la perméabilité de la BHE dans les tumeurs cérébrales

Les néovaisseaux dans les tumeurs cérébrales primitives présentent une structure anormale, plus tortueuse que les vaisseaux normaux, ils sont entourés d'une lame basale altérée et montrent une perméabilité accrue (29). Des études récentes montrent que le VEGF, un facteur angiogénique produit à un niveau élevé par les tumeurs favorise l'endocytose de la molécule VE-cadhérine au niveau des cellules endothéliales, entraînant un dysfonctionnement de la barrière endothéliale, accompagné d'une augmentation de la perméabilité paracellulaire (29).

De plus, la perte d'expression de protéines des jonctions serrées (cf. figure 2), parmi lesquelles la claudine-3 et l'occludine, a été mise en évidence dans des modèles expérimentaux de tumeurs cérébrales primitives et dans des tumeurs cérébrales humaines (30).

Toutes ces données sont des arguments en faveur d'une altération structurale et fonctionnelle de la BHE dans les tumeurs cérébrales primitives (28).

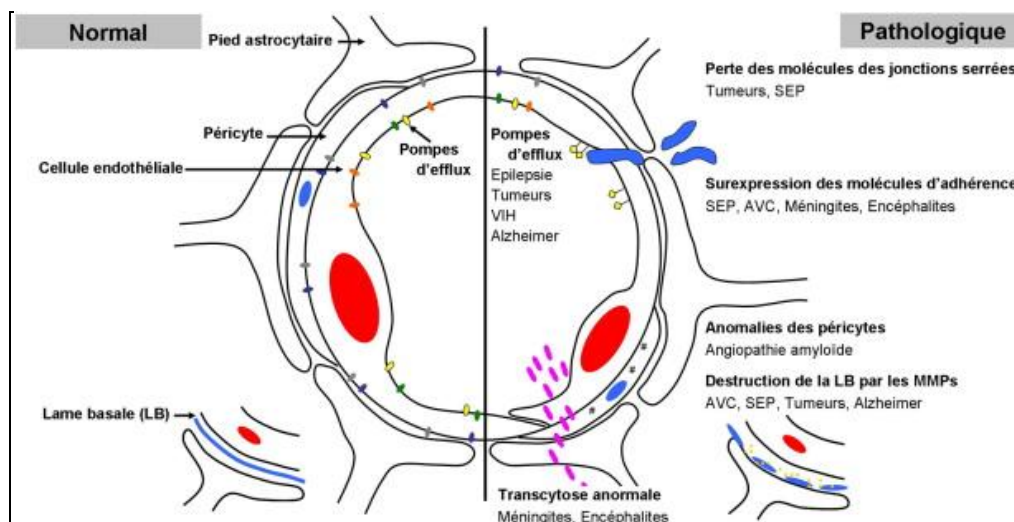


Figure 2: Implication de la barrière hémato-encéphalique dans la physiopathologie des maladies neurologiques (28).

2-2 Rôle des pompes d'efflux au cours du traitement des tumeurs cérébrales

Des données prometteuses suggèrent que l'activité de différents transporteurs pourrait être impliquée dans la moindre efficacité des chimiothérapies au niveau du système nerveux central, comme pour paclitaxel dont le faible passage à travers la BHE est lié à son efflux par la P-gp, l'une des principales pompes d'efflux (ou transporteur ABC) (28). En effet, dans un modèle *in vivo* de mélanomes cérébraux, des souris invalidées pour le gène de la P-gp, présentent des concentrations intracérébrales de paclitaxel significativement supérieures à celles des souris sauvages (31). De manière comparable, l'utilisation de paclitaxel en association avec un inhibiteur pharmacologique de la P-gp, dans un modèle de glioblastome humain implanté chez la souris, permet également l'augmentation de sa concentration cérébrale (32).

**2ème partie: Bases théoriques et
expérimentales/ Bases cliniques de la
voie artérielle en oncologie**

1 Hors système nerveux

Etude sur le porc :

En 2009, une étude a comparé chez le porc la pharmacocinétique plasmatique et tissulaire hépatique du cisplatine, administré soit par voie intra-artérielle hépatique, soit par voie intraveineuse systémique (33).

Les porcs, non pathologiques, ont été appareillés sous anesthésie générale avec des cathéters d'injection et de prélèvement mis en place par un radiologue par voie percutanée. L'injection de cisplatine à 1 mg/kg a été réalisée en bolus dans l'artère hépatique propre pour les animaux tests et en veine cave inférieure pour les animaux témoins. Dix prélèvements plasmatiques ainsi que quatre biopsies hépatiques percutanées ont été effectués pour chaque animal sur les 24 heures du protocole, destinés à mesurer, par spectrométrie d'absorption atomique, les concentrations plasmatiques et tissulaires hépatiques en cisplatine. La toxicité biologique et histologique hépatique a été étudiée et comparée en parallèle.

Douze porcs ont été inclus (six dans le groupe intra-artériel hépatique et six dans le groupe intraveineux systémique). La comparaison des concentrations plasmatiques ne montre pas de différence en fonction du mode d'injection ($p = 0,52$). En revanche, les concentrations tissulaires hépatiques sont significativement plus élevées dans le groupe artériel hépatique que dans le groupe veineux systémique ($p = 0,0013$). L'étude de toxicité ne montre pas de différence entre les groupes, tant sur le plan biologique (hépatique, rénal, hématologique) que sur le plan histologique hépatique. L'absence de différence de concentration plasmatique ou de toxicité en fonction du mode d'injection est liée aux caractéristiques propres du cisplatine, puisque ce produit a une excrétion biliaire infime et qu'il est donc massivement relargué dans la circulation systémique lorsqu'il est administré par voie artérielle hépatique (33).

Cette étude expérimentale apporte une preuve de la supériorité pharmacocinétique de la voie intra-artérielle hépatique, qui permet d'obtenir des concentrations plus élevées dans le parenchyme hépatique à dose équivalente, et donc d'espérer un effet thérapeutique supérieur (33).

2 Système nerveux

2-1 Ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique

Les travaux de l'équipe de Neuwelt et al. réalisés en 1998 :

Neuwelt et al. en 1998 (34), ont cherché à savoir quels impacts la voie et la méthode d'administration ainsi que la taille de la tumeur pouvaient avoir sur la distribution cérébrale de trois molécules chez un modèle de rats ayant subi une greffe intracérébrale de cellules cancéreuses. Trois agents radiomarqués qui sont l'acide amino-iso-butyrique (Pm 103), le methotrexate (Pm 454) et le dextran (Pm 70 000), ont été administrés par voie intra-artérielle ou intraveineuse avec ou sans ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique à 8, 12 ou 16 jours après l'inoculation des cellules tumorales (n=72).

Méthode : Des cellules Lx-1 issues de prélèvements de cancers pulmonaires à petites cellules ont été implantées par voie intracérébrale après anesthésie par kétamine (50mg/kg) et xylazine (2mg/kg) chez ces rats. Il a été démontré par Blasberg et al. (35) que ce modèle de tumeur intracérébrale LX-1 présente les mêmes caractéristiques de perméabilité qu'une grande variété de tumeurs cérébrales chez le rat. L'ouverture de la barrière hémato-encéphalique a été obtenue par injection de mannitol (25 %) à 37° C par un cathéter situé dans la carotide externe droite. L'efficacité de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique est vérifiée grâce à l'injection préalable de bleu de Evans (2 %, 2 mg/kg) et de fluorescéine (10 %, 0.12 ml) par voie intraveineuse. Les groupes témoins ont reçu par le même procédé une injection de solution saline (NaCl 0.9 %).

Les trois molécules de poids moléculaires différents ont été injectées par bolus intra-artériel (artère carotidienne interne droite) ou intraveineux (veine fémorale droite) immédiatement après la solution saline ou le mannitol. Trois différents stades de progression de la tumeur ont été évalués pour chaque molécule (8, 12, et 16^{ème} jour) ce qui correspond à des tumeurs de ~ 10 mm³ à J8 et ~ 100 mm³ à J16. Les groupes expérimentaux ont été randomisés par agents, par temps de progression et par traitement (six rats par groupe).

Au moment du sacrifice, le cerveau et la tumeur sous cutanée ont été retirés pour en extraire différents échantillons : du tissu de la tumeur intracérébrale (ICT), du tissu cérébral adjacent à la tumeur (BAT), du tissu cérébral prélevé à distance de la tumeur au niveau de l'hémisphère ipsilatéral à la tumeur (BDT), et au niveau controlatéral à la tumeur (LH) ainsi que du tissu sous-cutané (SQT). La quantité de produit délivrée à la tumeur et au niveau des tissus environnants est déterminée en calculant le pourcentage d'espace tissulaire accessible

(mg/ml). Il correspond au ratio entre la radioactivité par gramme de tissu/ la radioactivité par millilitre de plasma multiplié par 100 (36).

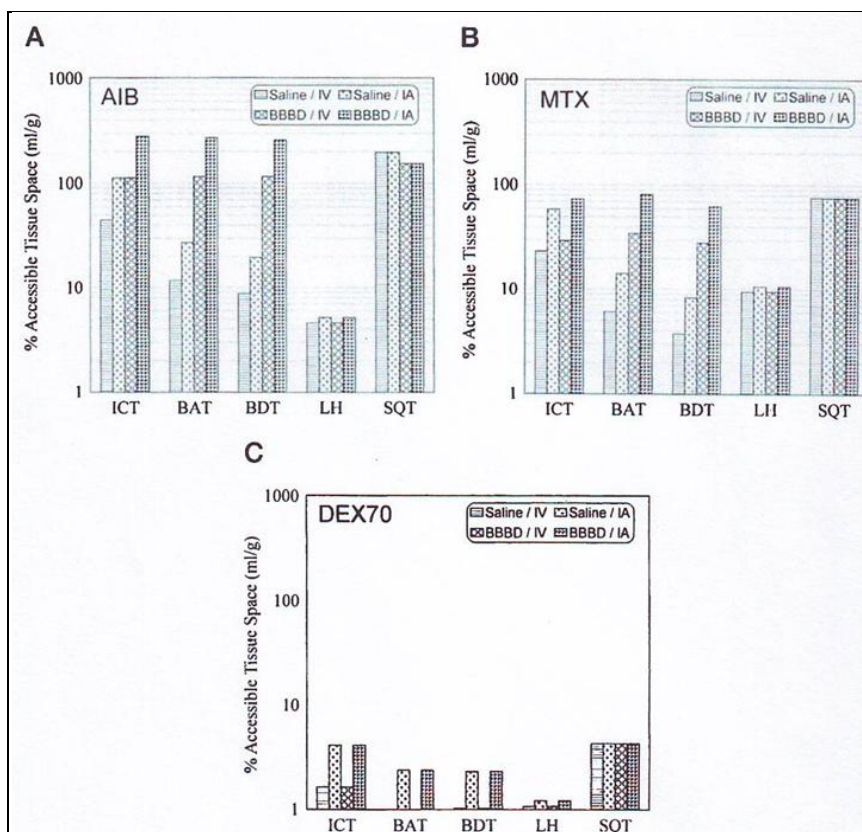


Figure 3: Les pourcentages estimés d'espace tissulaire accessible (ml/mg) à 8 jours après l'inoculation des cellules LX-1 pour les molécules AIB (A), MTX (B), et DEX70 (C)

Pour toutes les molécules, il y a une augmentation significative de la diffusion de ces agents par voie intra-artérielle par rapport à la voie intraveineuse : au niveau d'ICT (2,5 fois), au niveau de BAT (2,4 fois), et au niveau de BDT (2,2 fois) (cf. figure 3). Il y a également une augmentation significative de la diffusion avec l'ouverture osmotique de barrière hémato-encéphalique au niveau d'ICT (2.5 fois), au niveau de BAT (5,8 fois), et au niveau de BDT (7,6 fois). De plus la combinaison de l'administration intra-artérielle et de l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique augmente la diffusion d'environ 6,3 fois au niveau d'ICT, 13,9 fois au niveau de BAT et 16,7 fois au niveau de BDT. Mais cet effet n'est pas présent au niveau de LH et de SQT.

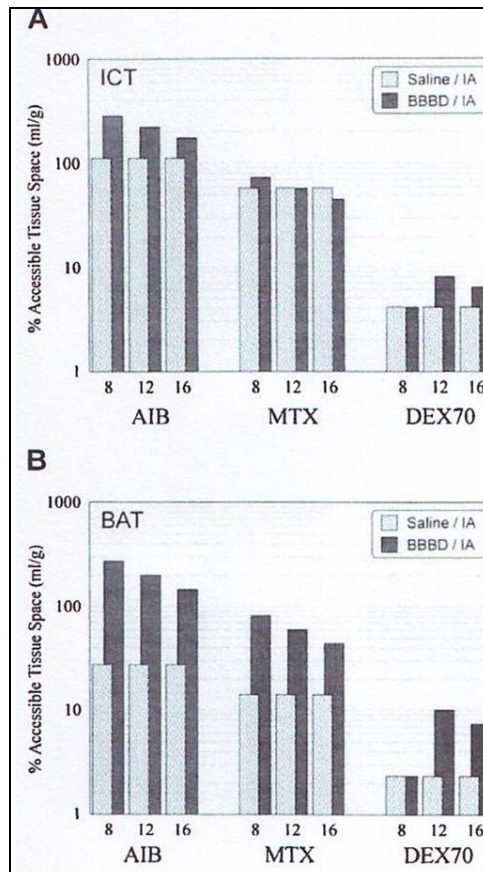


Figure 4 : Les pourcentages estimés d'espace tissulaire accessible (ml/g) pour les échantillons ICT et BAT à 8, 12 et 16 jours après l'inoculation des cellules tumorales pour deux groupes de traitement : solution saline ou ouverture osmotique de la BHE

Pour tous les produits, les effets de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique sont réduits de 38 % pour les échantillons ICT et 46 % pour les échantillons BAT lors de la progression de la tumeur de J8 à J16 après l'inoculation (Voir Figure 4). Cette progression correspond à une augmentation de volume de 10 mm^3 à $> 100 \text{ mm}^3$. Même après huit jours d'inoculation, la tumeur a une taille suffisante pour être visualisée et montrer une portion nécrotique en son centre. Ces différences dans les effets de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique devraient être encore plus importantes pour des tumeurs plus petites voir même microscopiques lorsque l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique est encore moins compromise par rapport à une tumeur plus large à J16. C'est pourquoi, lorsque les tumeurs intracérébrales sont larges, il pourrait être possible d'obtenir une réponse initiale avec une administration intra-artérielle seule. L'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique pourrait être particulièrement avantageuse en clinique sur des tumeurs de type gliome diffus ou lymphome (36).

En résumé cette étude montre que l'administration de produit par voie intra-artérielle associée à une ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique augmente considérablement la quantité de produit délivré au niveau de la tumeur et des tissus environnants. L'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique perd en efficacité lorsque la taille de la tumeur augmente. Enfin il existe des différences marquées selon les poids moléculaires des agents utilisés. Le rôle de la barrière hémato-encéphalique serait plus important pour le traitement des petites tumeurs, des tumeurs moins perméables, des tumeurs montrant une réponse initiale au traitement par chimiothérapie et pour le traitement des tumeurs diffuses, particulièrement lorsque le traitement requiert l'utilisation de molécules de poids moléculaire élevé (36).

Les conclusions de Yamada et al. de 1987 :

Une équipe japonaise (37) a étudié la distribution de 1-(4-amino-2-méthyl-5-pyrimidinyl) méthyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride (ACNU) radio marqué après administration par voie intra-artérielle et par voie intraveineuse chez des rats atteints de gliomes. Vingt-deux rats traités par ethylnitrosurée ont servi à l'expérimentation. Les animaux ont reçu 0,5 ml d'une solution de bleu d'Evans à 2 %, 3 heures avant l'injection des radio-isotopes afin de délimiter la zone de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique. Les rats ont été sacrifiés 1,5 ou 30 minutes après l'injection des radio-isotopes par une injection de chlorure de potassium.

Les taux de radioactivité dans les échantillons prélevés dans l'artère fémorale après injection intraveineuse ou intra-artérielle sont présentés dans la Figure 5. Après 1 minute, le taux de radioactivité dans l'artère fémorale est significativement plus élevé après injection intraveineuse qu'après injection intra-artérielle. Ensuite, la radioactivité décroît sur un mode biphasique, entre la 2ème et la 30ème minute, les différences entre la voie intraveineuse et intra-artérielle ne sont plus significatives.

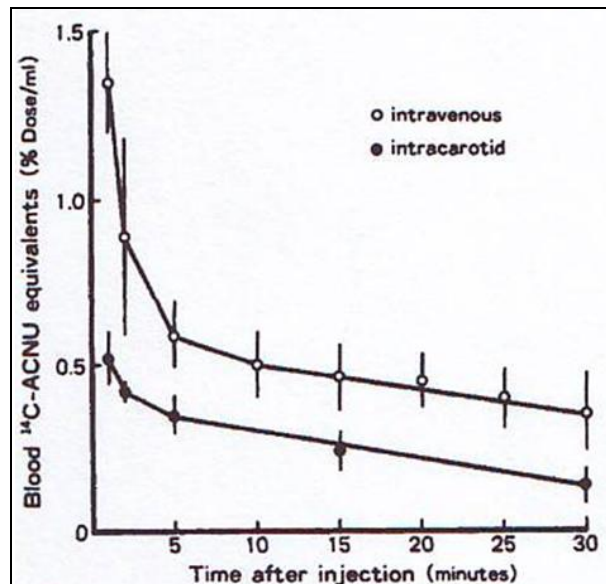


Figure 5: Taux de $[^{14}\text{C}]$ ACNU dans l'artère fémorale après injection IV ou intra-carotidienne

Les taux d'ACNU marqué ont été mesurés dans le cortex et dans la substance blanche. A la fin de l'injection (1 minute), la quantité de $[^{14}\text{C}]$ ACNU dans le cortex du côté de l'injection intra-artérielle est 4,2 fois supérieure à celle du côté non injecté, et 2,5 fois supérieure à la quantité obtenue après injection intraveineuse. Cette différence se maintient durant les 30 minutes de l'expérimentation (cf. Figure 6). Cinq et trente minutes après l'injection intra-artérielle, la radioactivité dans le cortex au niveau de la zone d'injection est respectivement 5,2 et 3,7 fois supérieure à celle dans la zone non infusée. Même dans la substance blanche la différence entre l'injection intra-artérielle et intraveineuse reste évidente. Une minute après l'injection, la quantité de $[^{14}\text{C}]$ ACNU dans la substance blanche du côté de l'injection intra-artérielle est 2,8 fois supérieure à celle dans la zone opposée. Cinq et trente minutes, après l'injection intra-artérielle la radioactivité de la substance blanche au niveau de la zone d'injection est respectivement 3,6 et 3,5 fois supérieure à celle de la zone non infusée. Le taux de radioactivité dans les tissus après injection intraveineuse semble être légèrement supérieur par rapport au taux après injection intra-artérielle dans la zone non infusée, mais les résultats ne montrent pas de différence significative (37).

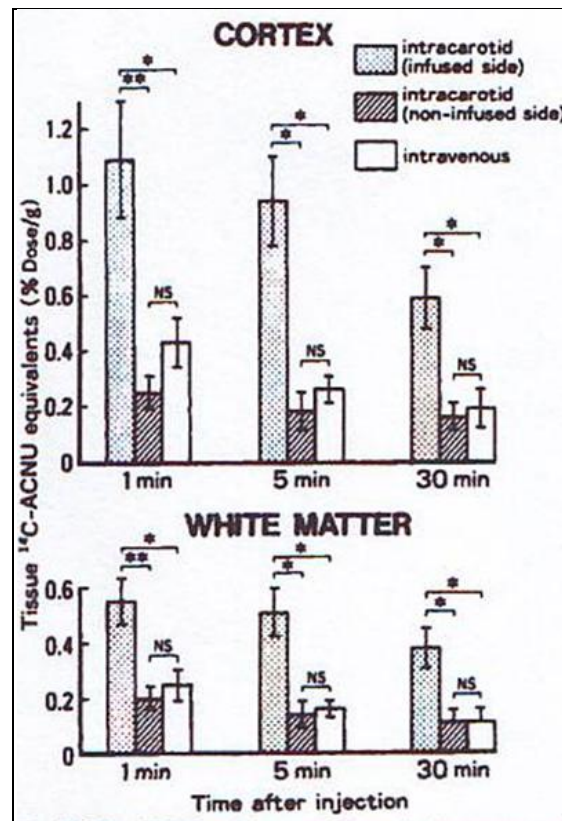


Figure 6: Taux de $[^{14}\text{C}]$ ACNU dans le cortex et dans la substance blanche après injection IV ou IA

Le premier échantillon est réalisé 1 minute après les injections de radio-isotopes. A ce moment là, la tumeur dans l'hémisphère infusé contient 1,65 % de la radioactivité injectée par gramme de tissu, c'est-à-dire 4,6 fois plus que lorsque la tumeur se situe dans l'hémisphère controlatéral à l'injection intra-carotidienne et 2,8 fois plus qu'après l'injection par voie intraveineuse. Ces différences sont moins significatives 5 et 30 minutes après les injections. A 5 minutes, la tumeur du côté infusé contient 4,7 fois plus de radioactivité que la tumeur de l'hémisphère non infusé. A 30 minutes après l'injection, la radioactivité de la tumeur dans l'hémisphère infusé est 5,8 fois supérieure à celle de la tumeur dans l'hémisphère controlatéral à l'injection intra-carotidienne.

La distribution de la radioactivité dans la tumeur n'est pas hétérogène. Plusieurs autoradiogrammes ont été réalisés afin d'observer les différences de distribution de radioactivité en fonction des zones histologiques.

A 1 minute après l'injection intraveineuse, la tumeur contient plus de radioactivité que les tissus sains. Au niveau de la tumeur, les parties viables de la tumeur contiennent une partie importante de la radioactivité alors que les zones nécrotiques n'en ont pas. De plus, certaines zones non nécrotiques de la tumeur ont une absorption de $[^{14}\text{C}]$ ACNU faible (cf. Figure 7).

Cinq minutes après l'injection, la tumeur contient toujours plus de radioactivité que le cortex, bien que ces différences deviennent moins significatives. La distribution de la radioactivité reste hétérogène dans la tumeur.



Figure 7: Autoradiogrammes (haut) et sections histologiques correspondantes (bas) à 1 minute (gauche) et 5 minutes (droite) après injection IV.

Trente minutes après l'injection intraveineuse, les tumeurs importantes toujours marquées par le bleu de Evan's contiennent toujours plus de radioactivité que le cerveau sain. De plus, la quantité de radioactivité émise est proportionnelle au bleu de Evan's restant, en lien avec le degré de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique. Les petites tumeurs dans lesquelles le bleu de Evan's ne se voit plus, contiennent autant de radioactivité que les tissus sains du cerveau, et ne se distinguent plus sur l'auto-radiogramme. Les taux de radioactivité du cortex et de la substance blanche sont identiques et ne sont également pas visibles sur l'auto-radiogramme.

Les autoradiogrammes des injections intra-carotidiennes d' ^{14}C ACNU ne présentent pas le même profil que ceux obtenus lors des injections par voie intraveineuse. Une minute après l'injection IA les autoradiogrammes montrent une certaine hétérogénéité : la concentration maximale dans les tissus se situe au centre du territoire de l'artère cérébrale moyenne dans lequel la tumeur, le cortex et la substance blanche contiennent une grande quantité de radioactivité. A l'opposée, le taux de ^{14}C ACNU dans la périphérie du territoire de l'artère cérébrale moyenne est beaucoup plus faible qu'en son centre, avec une distribution non homogène : le cortex et une partie de la tumeur présente une radioactivité élevée contrairement à la substance blanche et aux zones moins viables de la tumeur. Dans les territoires des artères cérébrales antérieure et postérieure, la distribution n'est pas non plus

homogène ce qui peut s'expliquer par le débit de perfusion local. Dans l'hémisphère non infusé, le profil de distribution est le même que celui de l'injection intraveineuse bien que les valeurs soient un peu plus faibles (cf. Figure 8).

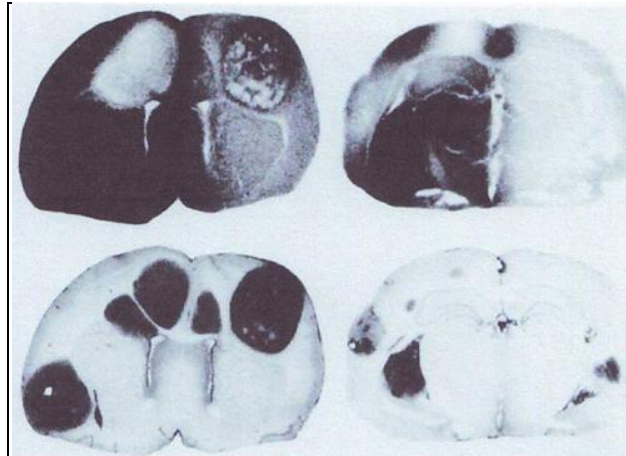


Figure 8: Autoradiogrammes (haut) et sections histologiques correspondantes (bas) à 1 minutes après injection intra-carotidienne du traceur.

Cinq minutes après l'injection intra-carotidienne, un profil similaire est obtenu (cf. Figure 9). La tumeur du côté infusé contient un haut degré de radioactivité alors que la zone nécrotique de la tumeur et la périphérie de la tumeur dans lesquelles le débit de perfusion doit être moindre contiennent moins de radioactivité. Même 30 minutes après l'injection intra-artérielle, la tumeur et le cerveau sain du côté de l'injection retiennent plus de radioactivité que l'hémisphère controlatéral à l'injection.

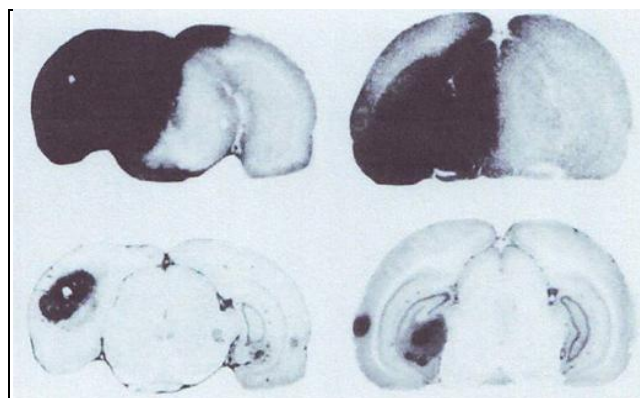


Figure 9: Autoradiogrammes (haut) et sections histologiques correspondantes (bas) 5 minutes après l'injection intra-carotidienne du traceur.

Ces expériences montrent de grandes différences dans la distribution de ^[14C] ACNU au niveau de la tumeur et des tissus sains, en lien avec le mode d'administration mais également avec le débit de perfusion. Plus le débit de perfusion est élevé, plus la quantité de produits délivrés dans cette zone sera importante. Ces résultats indiquent que la chimiothérapie intra-artérielle par nimustine peut être envisagée lorsque la tumeur possède un débit de perfusion important et est située dans une zone richement vascularisée (37).

2-2 Diminution des doses efficaces

Les recherches de l'équipe de Bullard et al :

En 1985 Bullard et al (38), partant du principe que le gliome malin est une tumeur focale et que la chimiothérapie par voie intra-carotidienne offrirait une plus grande concentration de principe actif, ont conduit une étude comparant la voie intraveineuse et la voie intra-carotidienne dans le traitement par BCNU de rats atteints de tumeur cérébrale. Ils ont évalué les courbes de doses-réponses de l'administration intraveineuse et intra-carotidienne de BCNU chez ces modèles animaux. Les rats ont été traités les 15 et 16èmes jours après l'inoculation des cellules tumorales avec 1, 10, 25, 50, 75 et 100 % de la LD10 de BCNU par voie intraveineuse ou intra-artérielle.

Une première expérience n'a pu montrer aucune différence significative de toxicité entre les deux voies d'administration à la LD10.

Les deux voies d'administration donnent une survie maximale pour les groupes ayant reçu entre 75 % et 100 % de la LD10, et aucun avantage thérapeutique n'a été démontré pour le groupe traité par voie intra-carotidienne.

Cependant, ils démontrent qu'une dose correspondant à 50 % de la LD10 soit (6,65mg/kg), administrée par voie intra-carotidienne et non par voie intraveineuse conserve la même efficacité que l'administration d'une dose équivalente à 100 % de la LD10 par intraveineuse ou intra-carotidienne.

Avec une réduction de dose de 25 % de la LD10 (3,33mg/kg), deux des trois expériences réalisées par voie intra-carotidienne conserve l'efficacité de la dose équivalente à 100 % de la LD10 par voie intraveineuse ou intra-carotidienne. Dans le cas de la voie intraveineuse, les trois essais ont montré une diminution significative de la survie.

A 10 % de la LD10 (1,30mg/kg), ni la voie intraveineuse ni la voie intra-carotidienne ne permettent d'atteindre une efficacité équivalente à 100 % de la LD10. Néanmoins, dans un

des deux essais, la voie intra-carotidienne montre un taux de survie supérieur à celui du groupe de contrôle alors que le groupe par voie intraveineuse ne montre pas d'amélioration par rapport au contrôle.

A 1 % de la LD10, aucune des deux voies d'administration ne démontre d'efficacité thérapeutique.

Les données de cette étude tendent à montrer que l'avantage de la voie intra-artérielle dans le traitement des tumeurs cérébrales chez le rat par la BCNU résiderait dans le fait d'utiliser des dosages plus faibles d'anticancéreux par rapport à la voie intraveineuse pour une survie équivalente, et de permettre ainsi de limiter les effets toxiques systémiques (38).

2-3 Les autres méthodes permettant d'augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

Les conclusions de Maeda et al en 1999

Une équipe japonaise a étudié les effets d'une injection intra-carotidienne d'étoposide sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et de la barrière tumorale en utilisant des rats ayant été inoculés avec des cellules de gliome. Cinquante trois rats atteints de gliome ont été répartis en trois groupes et traités avec 0,3 ou 15 mg/kg d'étoposide injectés dans l'artère carotidienne. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ou de la barrière tumorale a été évaluée soit de façon qualitative grâce au bleu de Evans (six animaux par groupe) soit de manière quantitative par la diffusion de carboplatine (douze animaux par groupe) au niveau du cerveau sain ou des tissus tumoraux.

L'altération de la barrière hémato-encéphalique et de la barrière tumorale augmente significativement en proportion avec les doses d'étoposide. Le degré d'altération de la barrière tumorale était supérieur à celui de la barrière hémato-encéphalique, mais le taux d'altération de la barrière hémato-encéphalique répond mieux à l'augmentation des quantités d'étoposide.

Aucun changement significatif n'a été démontré sur le plan histopathologique entre le groupe témoin et le groupe recevant 3 mg/kg d'étoposide. Cependant le groupe recevant 15 mg/kg d'étoposide a montré des altérations dégénératives des neurones de l'hippocampe de l'hémisphère infusé.

Ces résultats suggèrent que l'injection intra-carotidienne d'étoposide peut augmenter la délivrance de produits co-injectés dans les tissus tumoraux mais des altérations cellulaires

du parenchyme cérébral sont attendues en cas de dosage élevé d'étoposide. C'est pourquoi l'injection intra-carotidienne d'étoposide ne devrait pas dépasser une dose de 15 mg/kg afin de limiter les effets neurotoxiques de l'étoposide et des anti-tumoraux co-injectés (40).

L'expérience de Erdlenbruch et al, 2002

L'injection intra-carotidienne d'alkylglycérol a été décrite comme permettant l'augmentation de la diffusion de divers agents de chimiothérapie au niveau du cerveau sain ou de tumeur cérébrale chez le rat (41).

L'efficacité et les relations structure-activité de différents alkylglycérols ont été étudiées in vivo en analysant le transfert de MTX au travers de la barrière hémato-encéphalique et ont été comparées aux effets de l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique par le mannitol et aux effets de la bradykinine. Cette étude cible en particulier l'efficacité, la faisabilité et la toxicité de deux alkylglycérols, les dérivés pentyl et hexyl, sur l'induction de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique.

Les concentrations en alkylglycérols sont comprises entre 10 et 300 nM. Pour éviter l'effet d'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique, l'osmolalité des solutions a été adaptée à des concentrations iso-osmolaires (environ 310 mosm/kg). La bradykinine a été dissoute dans une solution saline physiologique à une concentration de 50 mg/ml et le mannitol a été dissous dans une solution d'eau purifiée à une concentration de 25 % (1,4 M).

Le MTX quant à lui a été donné à une dose de 5 mg/kg. Pour la co-injection du MTX et des alkyl glycérols, un mélange de MTX et d'alkylglycérols a été dilué avec de l'eau et une solution saline isotonique pour obtenir la concentration d'alkylglycérols désirée. Dans l'expérience contrôle, 800 µl de MTX ont été dissous dans une solution saline pour un volume total de 1,2 ml.

Afin d'évaluer la toxicité cellulaire potentielle des chaînes courtes d'alkylglycérols in vitro, des cellules de tumeurs cérébrales humaines de la lignée (A 172 et U 87 MG) ainsi que des monocytes humains ont été incubés avec du 1-O-pentylglycérol et du 2-O-hexyldiglycérol pendant 72 heures.

Les animaux utilisés pour cette expérience sont des rats mâles wistars.

Pour évaluer l'efficacité des chaînes courtes d'alkylglycérols à induire l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique, la pénétration de MTX dans le cerveau de rats sains (sans tumeur) a été analysée in vivo sur cent-six animaux. Le MTX a été injecté dans l'artère carotidienne droite en présence ou en absence de différentes concentrations de dérivés pentyl

ou hexyl glycérols. Un groupe supplémentaire de rats a reçu une injection intraveineuse de MTX sans alkylglycérol dans la veine cave supérieure.

Pour démontrer que l'effet d'ouverture de la barrière hémato-encéphalique par les alkylglycérols est plutôt concentration-dépendant que dose-dépendant, d'autres expériences ont été pratiquées en modifiant soit les concentrations soit les doses de 1-*O*-pentylglycérol injectées. Dans un premier temps, différentes concentrations de 1-*O*-pentylglycérol ont été administrées en utilisant une dose constante de 118 mg/kg ($n=9$), dans un second temps les rats ont reçu différentes doses d'une solution à 100 mM de 1-*O*-pentylglycérol (46 ± 3 et 118 ± 10 mg/kg, $n=9$).

De plus, le MTX et les alkylglycérols ont été injectés séparément dans un autre groupe d'expérience afin de déterminer la durée de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique. Le MTX a été injecté à différents temps après l'injection des alkylglycérols. Des intervalles croissants entre les deux injections ont été étudiés : 3, 15, 30, 60 et 120 min; $n=60$ et comparés avec à la fois l'injection simultanée de MTX et d'alkylglycérols et l'injection de MTX seule.

Dans une série additionnelle d'expériences ($n=33$), l'accumulation cérébrale de MTX induite par les alkylglycérols a été comparée avec les concentrations obtenues après ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique par le mannitol ou après l'ouverture de la barrière obtenue par l'activité vasodilatatrice de la bradykinine.

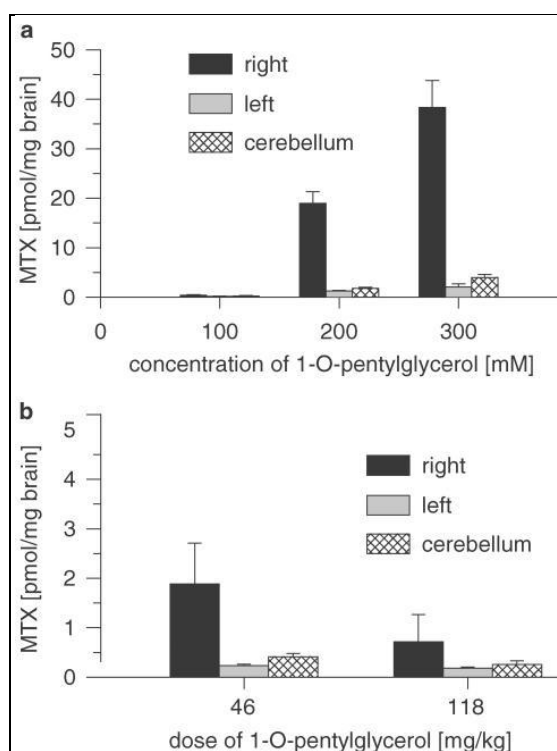
Les concentrations en MTX dans les tissus ont été mesurées séparément dans l'hémisphère droit (ipsilatéral à l'injection), dans l'hémisphère gauche (controlatéral à l'injection) et dans le cerebellum. Les valeurs sont données en pmol/mg de tissu.

Pour estimer les effets indésirables à long terme de l'injection intra-carotidienne d'alkylglycérols, dix-huit rats ont été traités par injection intra-artérielle de 1-*O*-pentylglycérol ($n=6$), ou de 2-*O*-hexyldiglycérol ($n=6$) ou de solution saline physiologique (contrôles, $n=6$) et ont été suivis pendant 2 à 4 semaines.

Après administration intra-carotidienne de MTX sans alkylglycérol, de faibles concentrations de MTX ont été retrouvées dans le parenchyme cérébral : 0.39 ± 0.22 pmol/mg dans l'hémisphère droit, 0.28 ± 0.14 pmol/mg dans l'hémisphère gauche et 0.39 ± 0.25 pmol/mg dans le cerebellum. Ces concentrations sont faiblement plus élevées que celles retrouvées dans le parenchyme cérébral après administration intraveineuse de MTX (0.24 ± 0.13 , 0.25 ± 0.15 et 0.36 ± 0.14 pmol/mg, respectivement). A contrario, l'injection simultanée de MTX et d'alkylglycérols permet une forte augmentation des concentrations de MTX au niveau du parenchyme cérébral.

L'accumulation de MTX est prédominante au niveau de l'hémisphère droit (ipsilatéral au bolus). La quantité de MTX délivrée au niveau du cerveau dépend de la structure chimique de l'alkylglycérol co-injecté. Les résultats montrent que les dérivés 2-O-alkylglycérols sont significativement moins efficaces que les dérivés 1-O-alkylglycérols.

Il y a une relation significative entre la concentration de 1-O-pentylglycérol injectée et la quantité de MTX détectée dans le parenchyme cérébral. A l'opposé, l'augmentation de dose d'alkylglycérol n'entraîne pas d'augmentation significative de la quantité de MTX dans le parenchyme cérébral (cf. Figure 10).



(a) Injection intra-carotidienne simultanée de MTX (5mg/kg) et de 1-O-pentylglycérol (118mg). (b) Injection intra-carotidienne simultanée de MTX (5mg/kg) et de 1-O-pentylglycérol (100 nM)

Figure 10: Augmentation de la diffusion de MTX au niveau de différentes régions cérébrales après administration concomitante de 1-O-pentylglycérol dans l'artère carotidienne droite (41).

L'administration de mélanges comprenant du MTX et deux alkylglycérols dont l'administration seule n'a que peu d'effets sur le transfert du MTX à travers la barrière hémato-encéphalique, entraîne une augmentation importante de la quantité de MTX diffusée au niveau de l'hémisphère droit. La co-administration de 1-O-pentylglycérol (100 mM) ou de 1-O-hexyldiglycérol (50 mM) avec 100 mM de 1-O-butylglycérol entraîne une augmentation de 3,7 à 4,5 fois de la concentration de MTX dans le parenchyme cérébral comparée à

l'injection de MTX et de 1-*O*-butylglycérol seul. De plus, après l'injection de 1-*O*-pentylglycérol (50 et 100 mM, respectivement) en association avec du 1-*O*- ou 2-*O*-hexyldiglycérol, une augmentation de la concentration de MTX de 6,2 à 6,7 fois a été obtenue au niveau de l'hémisphère droit (cf. Figure 11).

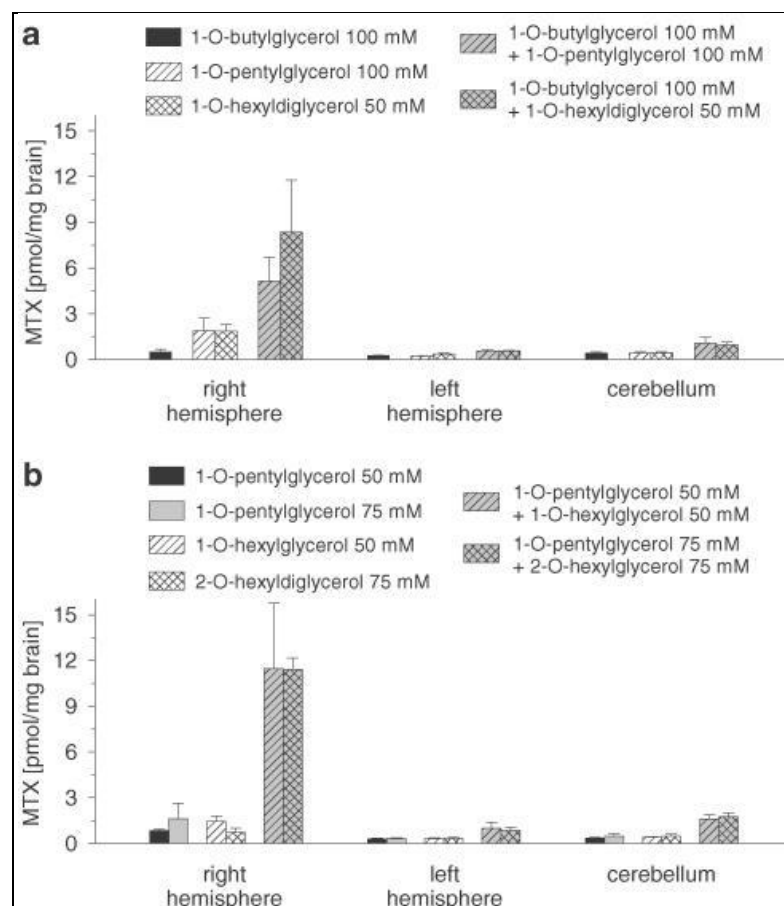


Figure 11: Effets de l'injection combinée de plusieurs alkylglycérols sur la diffusion cérébrale du MTX (41).

L'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est rapidement réversible. Entre 3 et 120 minutes après l'injection d'alkylglycérols, la perméabilité initiale de la barrière hémato-encéphalique est pratiquement restaurée. Le moment du maximum et du minimum de la pénétration du MTX au travers de la barrière hémato-encéphalique est également dépendant de la structure des alkylglycérols injectés. Les variations en fonction du temps et les différences de durée de perméabilisation des différents alkylglycérols permettent de contrôler le moment de la fermeture de la barrière hémato-encéphalique et offrent de nouveaux outils pour modifier la quantité de MTX délivrée au cerveau.

Dans cette étude, le transfert du MTX au travers de la barrière hémato-encéphalique a également été étudié après administration de mannitol à 25 % et de bradykinine. L'administration d'une solution hypertonique de mannitol permet une concentration très élevée de MTX au niveau de l'hémisphère droit ipsilatéral mais également au niveau de l'hémisphère gauche controlatéral et du cerebellum, en comparaison aux témoins n'ayant reçus que du MTX seul. Les concentrations obtenues sont également significativement supérieures à celles obtenues après l'injection de 120 mM 1-O-pentylglycérol ou de bradykinine. De plus, les taux de MTX après injection de mannitol à 25 % montrent une grande variation interindividuelle.

A l'opposé, l'injection de bradykinine ne montre pas d'augmentation significative de la quantité de MTX transférée au travers de la barrière hémato-encéphalique par rapport aux contrôles.

Une série supplémentaire d'expériences *in vivo* n'a montré la survenue d'aucun effet indésirable lors de l'injection d'alkylglycérol seul. Les rats ont reçu un bolus intra-carotidien soit de 1-O-pentylglycérol (100 mM) ou de 2-O-hexyldiglycérol (75 mM) sans injection concomitante de MTX. Les animaux du contrôle ont reçu une injection intra-carotidienne de solution saline. A la suite de l'injection, les animaux se sont réveillés rapidement de l'anesthésie et n'ont montré aucun signe neurologique. Le bon état physiologique s'est maintenu pendant les 14 à 28 jours de l'observation. Aucun signe de toxicité (neurologique, hématologique, cellulaire, ...) n'a été détecté (41).

Les chaînes courtes d'alkylglycérols ont montré leur efficacité dans l'augmentation du transfert du MTX au travers de la barrière hémato-encéphalique et plusieurs instruments ont été décrits pour moduler la perméabilité de la BHE. Des expériences *in vivo* et *in vitro* ont montré qu'il n'existe pas de toxicité avec l'utilisation des alkylglycérols à des doses thérapeutiques. L'injection intra-carotidienne de courtes chaînes d'alkylglycérols représente une nouvelle approche thérapeutique pour augmenter la quantité d'agents thérapeutiques délivrée au niveau du cerveau. D'autres études restent nécessaires sur différents modèles de gliomes pour confirmer les résultats préliminaires encourageants et permettre de déterminer si des résultats durables peuvent être obtenus (41).

2-4 Association de chimiothérapie intra-artérielle et d'hyperthermie interstitielle

Les recherches de l'équipe japonnaise Morita et al, en 2003 :

Morita et al. (42) ont tenté de traiter des rats Wistar porteurs de gliome par une association de chimiothérapie intra-artérielle par adriamycine et d'hyperthermie interstitielle. Les groupes de rats ont reçu 1,0 mg/kg d'adriamycine injecté soit dans l'artère carotidienne soit dans la veine caudale avec ou sans hyperthermie interstitielle. L'hyperthermie est réalisée grâce à une antenne radiofréquence (RF-heating) et à un dispositif de chauffage qui maintient une température d'environ 40° C autour de la tumeur. Les concentrations d'adriamycine au niveau de la tumeur ont été mesurées par HPLC.

L'efficacité de ce traitement a été évaluée en fonction de la durée de survie des rats et d'analyses histopathologiques. Les plus hautes concentrations d'adriamycine au niveau de la tumeur ont été retrouvées chez les rats traités à la fois par chimiothérapie intra-artérielle et par hyperthermie interstitielle ($p < 0.01$). Une survie significativement plus importante des rats ayant reçu cette association a été mise en évidence par rapport aux autres traitements ($p < 0.05$). L'étude histologique montre une nécrose de la tumeur, alors que les tissus sains environnants demeurent intacts.

La combinaison de chimiothérapie intra-artérielle et d'hyperthermie interstitielle localisée semble augmenter l'efficacité du traitement des gliomes par adriamycine.

2-5 Activité de la vincristine dans le traitement des tumeurs du système nerveux central

Les travaux de l'équipe australienne Boyle et al , en 2003 :

La vincristine, l'un des agents de la chimiothérapie par PCV, est utilisée pour le traitement des tumeurs cérébrales. Or son efficacité seule, dans le traitement de ces tumeurs, a très peu été étudiée. La vincristine est un alcaloïde liposoluble de taille importante. Les doses en vincristine sont limitées par l'apparition de neuropathies périphériques par interférence avec les microtubules des axons.

En 2003, une équipe australienne (43) a cherché à montrer si la vincristine pouvait pénétrer dans le cerveau sain ou dans un gliome implanté chez le rat. Ils ont également

recherché la présence de la pompe d'efflux P-gp au niveau de la tumeur ou des cellules endothéliales.

Pour cela, des cellules de la lignée 9L glioma ont été implantées sur quatre rats Fischer adultes. Les injections de vincristine ont été réalisées au 6^{ème} jour après l'implantation de la tumeur :

- deux des rats ont reçu une injection de vincristine marquée dans l'artère carotidienne droite (de brèves convulsions de l'hémisphère droit ont été notées après l'injection)
- un des rats a reçu une injection de vincristine marquée dans l'artère carotidienne gauche, la droite n'étant pas exploitable. (Il a présenté des convulsions des deux hémisphères, laissant supposer que les deux hémisphères ont été perfusés)
- le dernier rat a reçu, au 5^{ème} jour, une injection intraveineuse d'une solution de bleu Evans à 2 % (2 mg/kg). Ceci permettant de visualiser l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique autour de la tumeur.

Les animaux ont été euthanasiés au jour 6 par une injection intracardiaque de potassium : les rats (#1) et (#2) 20 minutes après l'injection de vincristine et le rat (#3) 30 minutes après l'injection. Le cerveau a été retiré en entier ainsi qu'un lobe de foie. Pour chaque animal, trois échantillons de chaque organe ont été analysés (cf. Figure 12).

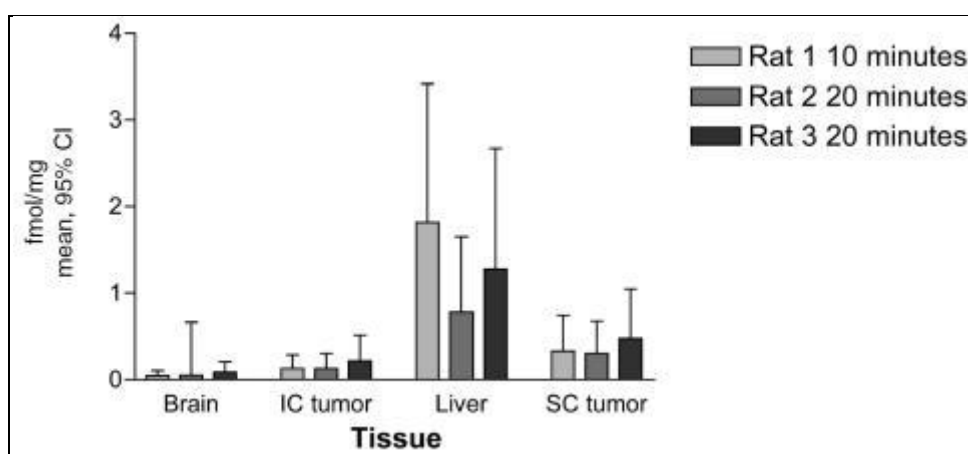


Figure 12: Quantité de vincristine retrouvée dans chaque échantillon de rat (fmol/mg) déterminée par autoradiographie quantitative (43)

Ces données montrent qu'une injection ipsilatérale de 50 μ ci dans la carotide donne des concentrations en vincristine dans la tumeur intracrânienne après 20 minutes six fois plus faibles que celles retrouvées dans le foie et deux fois plus faibles que celle retrouvées au

niveau de la tumeur sous cutanée. Ce schéma est l'inverse de celui attendu après une injection intra-artérielle. Le troisième animal, celui qui a reçu l'injection contralatérale à la tumeur, à $t=10$ min, ne montre pas de plus grande rétention de vincristine que les deux autres rats, ni dans le cerveau sain ni au niveau de la tumeur intracrânienne. Les concentrations de vincristine dans le foie sont onze fois plus élevées que dans le cerveau.

Les résultats de l'immuno-histochimie montrent la présence de la protéine P-gp dans le foie, elle est connue pour avoir un rôle dans l'excrétion biliaire de la vincristine. Elle n'a pas été mise en évidence au niveau de cellules tumorales. Cependant elle est présente au niveau de l'endothélium des capillaires de la tumeur cérébrale et du cerveau sain. Elle n'est pas présente au niveau de l'endothélium des capillaires des cellules tumorales sous-cutanées (43).

Ces données suggèrent que la vincristine pénètre peu dans le cerveau sain et dans les tumeurs intracrâniennes après injection en intra-artérielle, malgré une barrière hémato-encéphalique partiellement endommagée comme le montre le test au bleu de Evans. Le manque de pénétration de la vincristine est inattendu étant donné son poids moléculaire de 930, sa lipophilie et sa pénétration rapide dans les nerfs périphériques. Cela s'explique probablement par la présence de la protéine P-gp (ou d'autres systèmes d'efflux) au niveau des capillaires cérébraux et non au niveau du système nerveux périphérique. Ce manque de pénétration cérébrale expliquerait la rareté de sa neurotoxicité centrale après injection systémique et sa grande neurotoxicité après injection dans le liquide céphalo-rachidien.

La faible pénétration de la vincristine au niveau cérébral laisse supposer que la vincristine n'améliore pas substantiellement l'efficacité des protocoles de traitement des tumeurs cérébrales. Cette étude est limitée par le faible nombre d'animaux inclus. Cependant, elle pose la question de l'intérêt de l'utilisation de la vincristine en routine dans les protocoles de traitement des gliomes (43).

3 Bases cliniques de la voie artérielle en oncologie hors système nerveux.

Les recherches Kemeny de et al. en 1999 :

Le rationnel de l'injection intra-artérielle hépatique de la chimiothérapie est que le foie possède deux systèmes d'irrigation. Il a été établi que les métastases hépatiques dépendent majoritairement de la perfusion artérielle alors que les cellules saines du foie dépendent majoritairement de la perfusion de la veine portale. L'injection directement dans l'artère hépatique permettrait alors d'amener de plus grandes concentrations de chimiothérapie au niveau des cellules cancéreuses en épargnant les tissus sains du foie.

Cette étude compare l'efficacité d'un traitement combiné par injection intra-artérielle hépatique de floxuridine et dexaméthasone et d'une administration systémique de fluorouracile, avec ou sans leucoveurin, par rapport à un traitement similaire par injection systémique de fluorouracile seule après résection de métastases hépatiques d'un cancer colorectal (44).

Les patients inclus dans cette étude montraient une confirmation histologique d'un cancer colorectal avec résection complète des métastases hépatiques. Seuls les patients étant considérés comme ayant subi une résection complète par leurs chirurgiens ont été inclus dans l'étude. Toutes les marges chirurgicales et les ganglions analysés au moment de l'opération ne présentaient pas de cellules tumorales. Les patients choisis pour recevoir la combinaison de chimiothérapie intra-artérielle et systémique, ont reçu une pompe implantable. Le cathéter de la pompe a été placé à la jonction de l'artère hépatique propre et de l'artère hépatique commune.

Dans le groupe de la thérapie combinée, la chimiothérapie systémique est initiée quatre semaines après la résection et six cycles sont programmés. Le fluorouracile a été administré quotidiennement pendant 5 jours en bolus de 325 mg/m² de surface corporelle, précédé tous les jours par une perfusion d'une demi-heure de leucoveurin à une dose de 200 mg/m² de surface corporelle. Deux semaines plus tard, la première dose de chimiothérapie locale est instillée dans la pompe : 0.25 mg de floxuridine par kilos par jour pendant 14 jours en association avec 20 mg de dexaméthasone, 50 000 U d'héparine, et une solution saline physiologique pour un volume total de 50 ml. Après ces 14 jours, le patient a une semaine de repos avant le cycle suivant.

Dans le groupe de la monothérapie, la chimiothérapie est également débutée quatre semaines après la résection et six cycles sont programmés. La même dose de leucoveurin est administrée (200 mg/m² de surface corporelle) mais la dose de fluorouracile est supérieure : 370 mg/m² en injection intraveineuse pendant 5 jours toutes les 4 semaines. Au moment où l'étude a été menée, les données publiées indiquent que 75 % des patients qui ont subi une résection de métastases hépatiques présentent une récurrence dans les deux années suivantes (50 % des récurrences dans le foie). Le taux de survie à deux ans de ces patients est approximativement de 65 %.

L'étude comporte cent-cinquante-six patients qui ont subi une résection complète de métastases hépatiques d'un cancer colorectal. Soixante-quatorze patients ont été randomisés pour recevoir la combinaison de chimiothérapie intra artérielle hépatique et de chimiothérapie systémique. Quatre-vingt-deux patients ont reçu la chimiothérapie systémique seule. La médiane de suivi des patients est de 67,2 mois (de 16 à 95 mois). 91 % des patients ont été suivis pendant au moins deux ans et 55 % des patients ont été suivis pendant 5 ans.

La médiane de survie à deux ans est de 72,2 mois dans le groupe de chimiothérapie combinée et de 59,3 mois dans le groupe de chimiothérapie systémique seule. La survie globale à deux ans est de 86 % dans le groupe de la chimiothérapie combinée et de 72 % dans le groupe de la chimiothérapie systémique seule. La survie à cinq ans est de 61 % dans le groupe de chimiothérapie combinée et de 49 % dans le groupe de chimiothérapie systémique seule.

La survie sans récurrence hépatique à 5 ans est de 74 % (vingt-trois patients) dans le groupe de chimiothérapie combinée et de 44 % (vingt-et-un patients) dans le groupe de chimiothérapie systémique. La survie sans récurrence (hépatique ou autre) à 5 ans est de 40 % dans le groupe de chimiothérapie combinée et de 34 % dans le groupe de monothérapie.

Les effets indésirables des chimiothérapies étaient similaires dans les deux groupes hormis des diarrhées plus importantes dans le groupe de chimiothérapie combinée.

La survie sans progression globale n'a pas autant augmentée que la survie sans récurrence hépatique dans le groupe de la chimiothérapie combinée ce qui indique que d'autres agents de chimiothérapie doivent être employés en conjonction avec la chimiothérapie intra-artérielle hépatique.

Les résultats de cette étude indiquent que l'utilisation de chimiothérapie régionale hépatique augmente significativement le contrôle de pathologie locale chez des patients ayant subi une résection de métastase hépatique après un cancer colorectal. L'utilisation de chimiothérapie intra-artérielle hépatique combinée à une chimiothérapie systémique non

seulement diminue le taux de récurrence hépatique mais permet également d'augmenter le taux de survie à deux ans en comparaison à un traitement par chimiothérapie systémique seule (44).

**3ème partie : La voie artérielle avec ou
sans ouverture provoquée de la BHE en
neuro-oncologie clinique
(efficacité / tolérance)**

1 Gliomes

Description, épidémiologie et base de traitement actuel :

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé 2007 distingue les gliomes en fonction de leur morphologie (astrocytome, oligodendrogliome, oligoastrocytome) et de leur grade de malignité (de I à IV) (45). Le groupe I regroupe essentiellement les astrocytomes pilocytiques, ce sont les seuls gliomes bénins : contrairement aux autres gliomes ils peuvent être guéris par la chirurgie seule. Ce type de gliome est très rare chez l'adulte. Les gliomes de grade II (gliomes diffus de bas grade) sont des gliomes lentement évolutifs mais dont l'évolution vers un gliome de grade III ou IV est inéluctable avec un délai variable, en général plusieurs années. Les gliomes malins de grade III ou IV peuvent survenir de novo ou compliquer l'évolution d'un gliome de bas grade (1).

Les gliomes de bas grade (grade II OMS) représentent environ 17 % des gliomes. Ils atteignent en général des patients jeunes (30-40 ans en moyenne). La tumeur se révèle le plus souvent par une crise d'épilepsie. Malgré des progrès dans la prise en charge, la médiane de survie se situe entre 8 à 10 ans pour les astrocytomes et de 10 à 12 ans pour les oligodendrogliomes. Les facteurs de mauvais pronostics identifiés sont l'âge (> 40 ans), la taille (diamètre > 6 cm), l'existence d'un déficit neurologique, et l'histologie (astrocytome versus oligodendrogliome). La chirurgie constitue le traitement le plus important. En pratique, il est aujourd'hui recommandé de proposer la chirurgie lorsque l'exérèse complète est envisageable suivie d'une surveillance postopératoire simple. Chez les patients inopérables montrant des signes d'évolutivité, la radiothérapie est recommandée en premier lieu (1).

Les gliomes anaplasiques (grade III OMS) représentent 20 % des gliomes. Ils intéressent des patients âgés de 40 à 50 ans en moyenne. La médiane de survie est classiquement de trois ans mais avec de grandes variations des extrêmes (de deux à dix ans). Le pronostic, en plus des facteurs cliniques, de l'âge et du score de Karnofsky, semble déterminé par le profil moléculaire de la tumeur, il est nettement meilleur en cas de co-déplétion des bras chromosomiques 1p et 19q. Lorsqu'elle est possible une exérèse large est recommandée. Le traitement complémentaire de ces gliomes de grade III est la radiothérapie. Il s'agit de tumeurs chimiosensibles mais la chimiothérapie par TMZ ou PCV doit être réservée à la progression. Après rechute, des réponses ont été rapportées après traitement par une association irinotécan/bévacizumab (1).

Les glioblastomes (GBM) correspondent aux astrocytomes de grade IV dans la classification de l'OMS. Ils représentent 50 % des gliomes et intéressent principalement des patients âgés de 50 à 60 ans. Il s'agit du gliome dont le pronostic est le plus réservé avec une survie médiane de 12 à 15 mois. La chirurgie permet d'obtenir un diagnostic histologique, de lever l'hypertension intracrânienne et d'améliorer les symptômes initiaux. L'exérèse microscopiquement complète est impossible en raison du caractère infiltrant de ces tumeurs. La radiothérapie avec chimiothérapie concomitante fait partie du traitement standard (1).

L'expérience menée à l'hôpital de Parme, en 2006 :

Une équipe du département de neurochirurgie de l'hôpital de Parme a conduit une étude clinique randomisée de phase III, afin de comparer l'efficacité et la toxicité de l'administration d'ACNU par voie intra-artérielle ou par voie intraveineuse dans le traitement des glioblastomes nouvellement diagnostiqués (46).

Les critères d'inclusion dans cette étude sont :

- Patients de plus de 18 ans
- Preuve histologique d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué
- Résection chirurgicale extensive
- Localisation unique de la tumeur avec un seul territoire vasculaire
- Score de Karnofsky ≥ 70
- Durée de vie estimée $\geq$ à deux mois
- Globules blancs > 3500 et plaquettes $> 90\,000$
- Consentement éclairé obtenu.

La chimiothérapie par ACNU (80-90 mg/m² toutes les 5 à 6 semaines) a été administrée par voie intra-artérielle ou par voie intraveineuse selon la randomisation.

L'administration par voie intra-artérielle se fait selon la méthode de Seldinger. Un cathéter est placé dans l'artère fémorale, pour rejoindre l'artère déterminée par angiographie. La solution est perfusée à un débit de 6 ml/min. Le jour précédant la chimiothérapie, tous les patients ont reçu une perfusion de 16 mg IM/ IV de dexaméthasone et une perfusion IV de 250 ml de mannitol à 18 %. Le jour de la chimiothérapie, la perfusion de mannitol est répétée et 3 mg de granisetron dilué dans 100 ml de sérum physiologique sont injectés par IV deux fois avant et une fois après la procédure. Pour éviter la survenue de trouble gastrique, les patients ont reçu 300 mg de ranitidine dans les jours précédant et suivant le traitement. Après

la procédure, du dexaméthasone à 4-16 mg est injecté par voie intramusculaire et du verapamil à 80 mg est administré par voie orale pendant dix jours. La chimiothérapie intra-artérielle a été répétée pour un maximum de six cures. Les dix patients ayant reçu les six cures de chimiothérapie intra-artérielle programmées, ont été ensuite traités par des cures supplémentaires d'ACNU par voie intraveineuse (46).

Les patients traités par voie intraveineuse ont reçu 80-90 mg/m² d'ACNU diluée dans 100 ml de sérum physiologique et injectée en moins de dix minutes après avoir reçu 3 mg de granisetron dilué dans 100 ml de sérum physiologique. Cent millilitres de sérum physiologique supplémentaires ont été injectés à la suite de la perfusion d'ACNU pour en prévenir la toxicité au niveau des parois veineuses. La chimiothérapie est poursuivie jusqu'à la phase finale de la maladie.

Les cycles de chimiothérapie intra-artérielle ou intraveineuse sont répétés toutes les 5 semaines ou plus en fonction des résultats hématologiques de la 5^{ème} semaine.

Des corticostéroïdes (dexaméthasone) et des antiépileptiques sont ajoutés au protocole en fonction des besoins.

Soixante dix patients ont été enrôlés dans cette étude, mais seulement quarante trois ont été éligibles selon les critères. Les raisons des exclusions ont été pour quatre patients le refus de subir une chimiothérapie intra-artérielle, pour trois d'entre eux la présence d'une athérosclérose et pour vingt patients la présence d'une maladie bilatérale ou diffuse.

Le groupe de chimiothérapie intra-artérielle est composé de dix sept patients (douze hommes et cinq femmes) avec une moyenne d'âge de 54,5 ans et un score de Karnofsky moyen de 88. Chaque patient a reçu jusqu'à six cures pour un total de quatre-vingt-cinq cycles (médiane: 4, moyenne: 4,17). Parmi ces patients, cinq ont été transférés dans le groupe de chimiothérapie intraveineuse après un (n=2), deux (n=2) ou trois (n=1) cycles du fait d'une expansion de la maladie et ont été exclus de l'étude (46).

Le groupe de chimiothérapie intraveineuse se compose de seize patients (huit hommes et huit femmes). La moyenne d'âge est de 58 ans et la moyenne du score de Karnofsky est de 82. Chaque patient a subi un nombre de cures variant de 2 à 10 pour un total de cent douze cycles (médiane : 4 et moyenne : 4,18). Cinq patients ont refusé de poursuivre la chimiothérapie et ont quitté l'étude.

Aucune différence significative de toxicité hématologique ou hépatique n'a été montrée entre la voie d'administration intra-artérielle et la voie intraveineuse. Durant les quatre-vingt-cinq cycles de chimiothérapie intra-artérielle, trois cas de toxicité hématologique de grade II ont été observés. Durant les cent douze cycles de chimiothérapie intraveineuse, huit cas de toxicité hématologique ont été observés : six cas de grade I et deux cas de grade II. Aucun cas de nausée ou de vomissement n'a été observé.

Aucun cas de neurotoxicité n'a été recensé dans le groupe de l'administration intraveineuse. Le groupe de chimiothérapie intra-artérielle déplore un cas d'hémi-parésie gauche retardée due à une lésion ischémique du territoire de l'artère carotide moyenne chez un patient présentant une particularité anatomique de l'artère cérébrale antérieure.

Les réponses aux deux traitements sont présentées dans le Tableau I

Tableau I: Réponses obtenues après chimiothérapie IA et IV (46)

	PD	SD	PR	CR
Intraarterial	7	7	3	0
Intravenous	9	7	0	0

PD : maladie en progression ; SD : maladie stable ; PR : réponse partielle ; CR : réponse complète

Tableau II: Temps avant progression tumorale (46)

	3 months	6 months	9 months	12 months
ACNU <i>i.a.</i>	82%	41%	6%	6%
ACNU <i>i.v.</i>	75%	31%	12.5%	12.5%

Tableau III: Temps de survie (46)

	6 months	12 months	18 months	24 months	36 months
ACNU <i>i.a.</i>	94%	59%	18%	12%	12%
ACNU <i>i.v.</i>	100%	44%	25%	19%	6%

La médiane du temps avant progression est de six mois pour les patients traités par voie intra-artérielle et de quatre mois pour le groupe traité par voie intraveineuse (cf. Tableau II). La médiane de survie est de 17 et 20 mois respectivement dans le groupe IA et IV. La différence entre les deux groupes est statistiquement non significative (cf. Tableau III) (46).

Dans cette étude, aucune différence significative de toxicité hématologique et systémique n'a été démontrée entre la voie intra-artérielle et la voie intraveineuse. En effet la tolérance a été excellente dans les deux groupes. Un seul cas de complication neurologique a été observé parmi les dix-sept patients ayant reçu la chimiothérapie par voie intra-artérielle (sur quatre-vingt cinq cycles). L'utilisation de la voie intra-artérielle peut donc être considérée comme un traitement sûr. Cette étude randomisée montre que l'administration intra-artérielle et intraveineuse d'ACNU produit un effet thérapeutique similaire dans le traitement des glioblastomes nouvellement diagnostiqués (46).

Les travaux de Uzaka et al, en 2006 :

Une équipe japonaise (47) a développé, depuis 1989, un dispositif permettant de réaliser une hyperthermie interstitielle pour traiter les tumeurs gliales. Ce mode de traitement serait moins invasif que l'excision chirurgicale et pourrait ainsi être proposé à des patients plus âgés ou à des patients présentant des tumeurs plus profondes difficilement accessibles. Pendant quatre ans, l'utilisation simultanée de chimiothérapie intra-artérielle a été ajoutée à ce protocole (cf. Figure 13).

Sept patients atteints de gliomes malins, quatre femmes et trois hommes, ont été inclus dans cette étude.

Six des patients présentaient des tumeurs récurrentes alors qu'un des patients présentait une tumeur de novo. Les six patients ont reçu un traitement associant thermothérapie et chimiothérapie alors que l'autre patient a été traité en plus par radiothérapie.

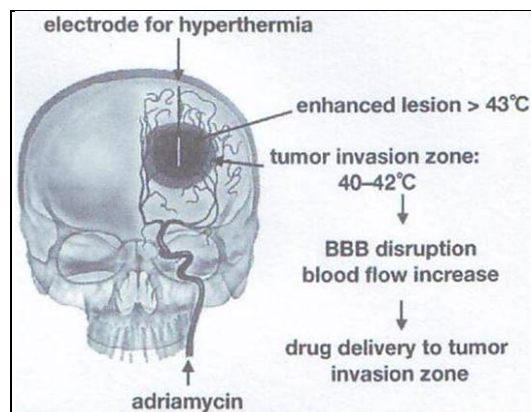


Figure 13: Schéma du protocole de chimiothérapie IA et hyperthermie interstitielle (47).

Le traitement par hyperthermie est programmé pour une durée de 40 à 60 minutes. L'adriamycine est injectée par voie intra-artérielle (via l'artère carotide) à la dose de 20 mg 15 minutes après le début du traitement par hyperthermie. Ce protocole est répété trois fois par cycle. Neuf cycles ont été réalisés au total.

Le protocole a été bien toléré par tous les patients. Des rougeurs faciales sont survenues au cours de huit cycles de traitement, et des alopecies extensives sont apparues chez six patients. Il n'y a pas eu d'autres effets indésirables tels que leucoencéphalopathie, nausée, vomissement ou dysfonctionnement rénal ou hépatique.

Trois des patients ont accepté que la concentration d'adriamycine au niveau de la tumeur soit mesurée durant le protocole. Les mesures de concentration ont été réalisées sans et en présence d'hyperthermie pour déterminer des valeurs de bases. Il semble d'après les résultats que l'hyperthermie permette une concentration d'agent de chimiothérapie plus grande au niveau de la tumeur.

Les scanners montrent une réponse partielle pour cinq cycles, pas de changement pour trois cycles et une progression après un cycle. Le taux de réponse est de 55,6 %. Le temps avant progression a été de 1 à 9 mois avec une médiane de 3,4 mois. Le plus long temps de progression a été obtenu chez le patient présentant la tumeur de novo.

Dans cette série, le taux de réponse évalué sur les scanners est de 55,6 %. Une reprise de la tumeur est survenue dans les six mois suivants chez tous les patients à l'exception de celui qui ayant reçu un traitement par radiothérapie supplémentaire (cas de tumeur de novo). Les auteurs jugent ces résultats non satisfaisants mais la dose d'adriamycine utilisée a conduit à peu d'effets indésirables (rougeur faciale classée grade I et alopecie classée grade II par la Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute) et peut être augmentée pour de prochaines études.

En résumé, l'utilisation de l'hyperthermie interstitielle permet une augmentation de la quantité d'agent actif au niveau de la tumeur, la procédure engendre peu d'effet indésirable, mais les quantités d'adriamycine utilisées ici semblent trop faibles. Les auteurs jugent malgré tout cette approche prometteuse pour le traitement des gliomes malins (47).

L'expérience réalisée à Sao Paolo, en 2010 :

Seize patients atteints de récurrence postopératoire de glioblastome supratentoriell unilatéral ont été traités par chimiothérapie intra-artérielle en utilisant la technique de Seldinger. Tous les patients avaient subi précédemment de la chirurgie (trois biopsies et treize craniotomies) et de la radiothérapie de tout l'encéphale à une dose médiane de 6 000 rads. Aucun des patients n'avaient préalablement été traités par chimiothérapie. Un traitement par dexaméthasone était administré en fonction de l'état des patients (48).

Les critères d'éligibilité pour ce traitement étaient :

- Confirmation histologique d'un glioblastome
- Récurrence de la tumeur
- Radiothérapie préalable
- Globules blancs $> 4\,000/\text{mm}^3$ et plaquettes $> 125\,000/\text{mm}^3$
- Valeurs des fonctions rénales et hépatiques inférieures à deux fois les valeurs normales
- Score de Karnofsky à l'entrée dans l'étude > 70

Le BCNU est administré par l'artère carotidienne interne grâce à un cathéter placé en percutané en utilisant une approche fémorale, à la dose de 250 mg par m^2 de surface corporelle. Chez tous les patients, ce traitement a été répété toutes les 6 semaines. Les patients ont été suivis pendant une moyenne de 117 semaines.

Après trois à sept cycles de chimiothérapie intra-artérielle, six patients ont présenté une diminution de la taille de leur tumeur et de l'œdème environnant comme montré par les images du scanner. Dix patients n'ont présenté aucun changement et dans ce groupe trois des patients n'ont pas bénéficié de scanner. La médiane de survie pour ces seize patients depuis la première cure de chimiothérapie est de 66,6 semaines. La médiane de survie après la chirurgie est de 21,3 semaines. La médiane de survie globale est de 87,3 semaines.

Aucune complication due à l'utilisation de cathéter n'a été déplorée. Pendant les injections, onze patients ont ressenti des douleurs de l'œil ipsilatéral. Cinq patients ont été nauséux pendant 3 à 5 heures après l'injection. Trois patients ont souffert de maux de tête,

un patient a présenté une confusion mentale, deux patients ont présenté des signes focaux et trois patients ont souffert d'amaurose. Il y a eu deux décès liés à la progression de la tumeur. Le score de Karnofsky s'est amélioré chez quatre patients, s'est détérioré chez trois patients et est resté stable chez sept patients.

Une perte de vision unilatérale retardée a été une complication chez trois patients, deux patients ont développé une leucoencéphalopathie ou une nécrose tumorale.

Les complications oculaires de l'injection intra-artérielle de BCNU peuvent néanmoins être réduites en plaçant le cathéter artériel au dessus de l'artère ophtalmique et en diminuant la concentration d'éthanol du diluant injecté (48).

Les auteurs concluent après cette étude que la chimiothérapie intra-artérielle n'est pas curative et présente de sérieuses toxicités (48).

Les conclusions de l'équipe américaine Guillaume et al, en 2010 :

Des patients adultes atteints d'oligodendrogliome anaplasique (AO) ou d'oligoastrocytome (OA) n'ayant pas répondu à un traitement par témozolomide (TMZ) ont été inclus dans une étude prospective de phase I. Les patients ont été traités par melphalan intra-artériel, carboplatine intra-artériel et étoposide intraveineux en conjonction avec une ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique, sur deux jours consécutifs, toutes les quatre semaines pendant une année, d'octobre 2005 à janvier 2008. Tous les patients ont été traités à l'Oregon Health and Science University (OHSU) (49).

Les critères d'éligibilité de cette étude ont été :

- Preuve pathologique d'un AO ou d'un OA
- Traitement préalable par témozolomide terminé depuis plus de 28 jours
- Consultation préalable avec un radiothérapeute
- Age entre 18 et 75 ans
- Score de Karnofsky supérieur ou égal à 50
- Globules blancs $> 25\,000\text{ mm}^3$, granocytes $> 15\,000\text{ mm}^3$
- Plaquettes $> 100\,000\text{ mm}^3$
- Créatinine $< 1,5$ fois la limite normale supérieure
- Bilirubine $< 1,5$ fois la limite normale supérieure
- SGOT/SGPT $< 2,5$ fois la limite normale supérieure
- Test de grossesse négatif et contraception efficace au cours du traitement pour les patientes en âge de procréer

- Absence de signe radiologique d'hypertension intracrânienne ou de bloc de la moelle épinière
- Pas de risque élevé de subir une anesthésie générale
- Pas de contre indication à l'utilisation de melphalan, carboplatine, étoposide phosphate ou sodium sulfate
- Consentement éclairé obtenu
- Un traitement préalable par carboplatine ou étoposide n'est pas un critère d'inéligibilité

Le traitement se déroulait sur deux jours consécutifs, toutes les quatre semaines pendant un an, pour un maximum de vingt-quatre traitements par patients. Un cycle de chimiothérapie est égal à quatre semaines. Après induction d'une anesthésie générale, l'étoposide phosphate est injecté par voie intraveineuse à la dose de 200 mg/m²/jour (une dose totale de 400 mg/m²/cycle est injectée). Un cathéter est placé via l'artère fémorale dans l'artère carotidienne interne ou l'artère vertébrale, et son emplacement est contrôlé par fluoroscopie. Dans le cas de pathologie tumorale multifocale, un cathéter est placé dans l'artère carotidienne interne et dans l'artère vertébrale et chaque artère est utilisée alternativement chaque mois. Le mannitol à 25 % (chauffé à 37° C) est injecté à un débit déterminé de 4 à 12 ml/s dans l'artère choisie pendant 30 secondes. Après l'administration du mannitol, le melphalan est injecté par voie intra-artérielle pendant 10 minutes. A la suite du melphalan, le carboplatine (200 mg/m²/jour) est injecté par voie intra-artérielle pendant 10 minutes. Puis le cathéter est retiré. Du thiosulfate de sodium est administré 4 à 8 heures après la carboplatine par voie intraveineuse à la dose de 20 à 16 mg/m² respectivement pour permettre une protection auditive. Des G-CSF sont donnés 48 heures après la dernière dose de carboplatine.

La première partie de l'étude a consisté en une titration de melphalan, alors que les doses de carboplatine et d'étoposide restaient inchangées. La dose maximale tolérée est définie comme le niveau précédant la dose qui cause une toxicité de grade IV non-hématologique ou toxicité hématologique de grade IV chez 33 % des patients. Les trois premiers patients ont été traités à une dose de 4 mg/m² sur 2 jours consécutifs (dose 1). La trituration est effectuée de la façon suivante : dose niveau 1 : 4 mg/m²/jour x2 (soit 8 mg/m²/cure), dose niveau 2 : 8 mg/m²/jour x2 (16mg/m²/cure), dose niveau 3 : 12 mg/m²/jour x2 (24 mg/m²/cure), dose niveau 4 : 16 mg/m²/jour x2 (32mg/m²/cure), dose niveau 5 : 20mg/m²/jour x2 (40mg/m²/cure).

Les trois premiers patients sont traités avec une dose d'entrée de niveau 1, si aucun des trois patients ne présente de toxicité de grade IV, la dose d'entrée est augmentée pour les trois patients suivants. Si l'un des trois sujets présente une toxicité telle que définie précédemment, la dose d'entrée reste la même pour les trois patients suivants. Si deux ou plus des patients présentent une toxicité, la trituration est arrêtée et la dose maximale tolérée correspond alors à la dose du niveau inférieur. Une fois la dose maximale tolérée déterminée, la 2^{ème} partie de l'étude commence avec une dose fixe de melphalan.

Tous les patients ont été suivis en termes de réponse, de durée de réponse et de survie. Des évaluations neurologiques et des IRM ont été pratiquées chaque mois au cours du protocole. Après la dernière cure de chimiothérapie, l'évaluation est réalisée tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.

Une réponse complète (CR) est définie comme une disparition de la tumeur sur deux IRM consécutives ainsi qu'une stabilité ou une amélioration du score de Karnofsky. Une réponse partielle (PR) est définie comme une diminution de 50 % ou plus du volume de la tumeur sur des IRM consécutives et un score de Karnofsky stable ou amélioré. Une maladie en progression (PD) est définie comme une augmentation de 25 % ou plus du volume de la tumeur sur deux IRM consécutives ou une détérioration de l'état clinique dans un contexte de stabilité du volume tumoral à l'IRM. Toutes les autres situations correspondent à une maladie stable (SD).

Treize patients âgés de 20 à 63 ans (médiane de 38 ans), sept hommes et six femmes, atteints de AO (11) ou de OA (2) ont été inclus. Tous les patients avaient un score de Karnofsky supérieur ou égal à 50 (médiane de 90, moyenne de 85,4, variant de 50 à 100). Au moment de leur entrée dans l'étude, tous les patients avaient subi une chirurgie : cinq patients (38,4 %) avaient subi une seule chirurgie, six patients avaient subi deux chirurgies, un patient (7,7 %) avait subi trois chirurgies et un des patients (7,7 %) avait subi quatre interventions. Cinq des patients avaient été traités par radiothérapie avant leur entrée dans l'étude. Chez neuf des patients, la chirurgie a été suivie par de la chimiothérapie comme traitement initial, chez trois patients la radiothérapie a été suivie par de la chirurgie et un patient n'a reçu que de la chirurgie comme traitement initial.

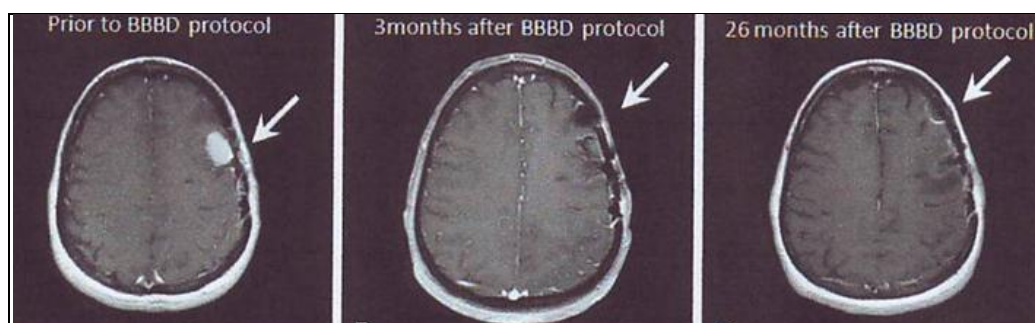
Avant l'entrée dans l'étude, deux patients (15,4 %) n'avaient pas répondu à trois traitements par chimiothérapie, quatre patients n'ont pas répondu à deux chimiothérapies et sept patients n'avaient pas répondu à un seul traitement par témozolomide.

Chez huit patients des déplétions des chromosomes 1p et 19q ont été détectées, chez trois patients une déplétion du chromosome 19q seulement a été retrouvée et deux des patients ne présentaient pas de déplétion.

Les trois premiers patients ont reçu une dose niveau 1 (4 mg/m²/jour) de melphalan, il n'y a pas eu de toxicité de grade IV chez ces trois patients. Le second groupe de trois patients est entré dans l'étude avec une dose de melphalan de niveau 2, 8 mg/m²/jour. Le patient (4) n'a pas reçu la dose entière de traitement et n'a pas été retenu pour la trituration. Le patient (5) n'a pas subi de toxicité de grade IV et le patient (6) a présenté une thrombocytopénie de grade IV. Des patients supplémentaires sont entrés à la dose niveau 2. Le patient (7) a développé une thrombocytopénie de grade IV durant le premier cycle de traitement. La progression de la trituration a été stoppée et la dose maximale tolérée a été retenue à une dose de 4 mg/m²/jour.

La toxicité a été enregistrée pour tous les patients, tous les grades ont été pris en compte. Sur cent-quarante-sept procédures réalisées, il y a eu un total de soixante-cinq événements de grade III et trente-deux événements de grade IV. Les événements de grade III sont répertoriés en thrombocytopénies (vingt-neuf événements soit 20 % des procédures), neutropénies (quatorze événements soit 10 % des procédures) et leucopénies (quatorze événements soit 10 % des procédures). Les toxicités de grade IV ont été des thrombocytopénies (dix-sept événements soit 12 % des procédures) et des neutropénies (dix événements soit 7 % des procédures). Cinq patients ont reçu un total de onze transfusions de plaquettes. Un patient a subi un trouble transitoire de la parole qui s'est résolu dans les 72 heures.

Deux des patients ont présenté une réponse complète (cf. Figure 14), trois patients ont présenté une réponse partielle, cinq patients une maladie stable et trois patients ont vu leur maladie progresser.



Un oligodendrogliome anaplasique fronto-temporal gauche a été diagnostiqué chez le patient (5), il a subi une résection chirurgicale ainsi qu'un traitement par TMZ. A son entrée dans l'étude, les lésions tumorales étaient en progression.

Figure 14 : IRM du patient (5) à 3 et 26 mois de son entrée dans l'étude (49).

Chez les dix patients montrant une réponse ou une maladie stable la médiane de survie sans progression est de 19 mois. La médiane de survie sans progression globale est de onze mois. La survie depuis le premier traitement par chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique varie de 1 à plus de 27 mois. Sept patients étaient toujours vivants à la fin de cette étude. Les trois patients présentant une progression de la maladie, ont progressé durant le premier mois de traitement de ce protocole. Les cinq patients ayant montré une réponse complète ou une réponse partielle avaient une déplétion à la fois du chromosome 1p et du 19q. Chez les cinq patients ayant eu une maladie stable comme meilleure réponse, deux présentaient une déplétion de 1p et de 19q et trois patients n'avaient qu'une déplétion du chromosome 19q. Les deux patients qui ne montraient de déplétion ni du chromosome 1p ni du chromosome 19q ont vu leur maladie progresser dans le mois suivant le début du protocole et sont décédés à 1 et 8 mois du premier traitement.

Les deux patients ayant présenté une réponse complète n'ont pas bénéficié de traitement par radiothérapie ni avant l'entrée dans le protocole ni après. Des trois patients présentant une réponse partielle, deux avaient reçu de la radiothérapie avant l'inclusion dans ce protocole et aucun n'a reçu de traitement par radiothérapie à la suite du protocole.

Les deux patients ayant eu une réponse complète avaient un score de Karnofsky de 100, et ceux présentant une réponse partielle avaient un score de Karnofsky de 50, 70 et 90.

Les données reportées dans cette étude sont encourageantes avec cinq des treize patients ayant répondu au traitement, cinq patients ayant présenté une stabilité de leur maladie et seulement trois patients ayant subi une progression. Les trois patients ayant eu une progression de leur maladie, l'ont eu dans le mois suivant leur premier traitement par chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique, ce qui suggère un état avancé et sévère de la pathologie.

Dans le traitement des OA et des AO ayant échappé à un traitement par témozolomide, l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique couplée à une chimiothérapie intra-artérielle par carboplatine et melphalan plus chimiothérapie intraveineuse par étoposide phosphate montre une toxicité acceptable et une efficacité encourageante, spécialement chez des patients présentant une déplétion des chromosomes 1p et ou 19q (49).

Les travaux de l'équipe américaine de Newton et al, en 2002 :

Une équipe de Columbus a réalisé une étude sur le traitement des gliomes non glioblastomes récurrents et progressifs par une combinaison de carboplatine intra-artérielle et d'étoposide par voie intraveineuse (50). Vingt-cinq patients ont été inclus dans cette étude, treize hommes et douze femmes. Tous les patients avaient préalablement subi une biopsie et avaient la confirmation histologique de la pathologie. Les tumeurs se regroupent en neuf astrocytomes anaplasiques (AA), sept oligodendrogliomes de grade II (oligo), quatre gliomes mixtes, deux gliomes du tronc cérébral (BSG : 2), deux astrocytomes pilocytiques (PA : 2), un épépendymome malin (1). L'âge moyen de la cohorte est de 37,8 ans, variant de 22 à 68 ans. La moyenne de score de Karnofsky à l'entrée dans l'étude était de 66,8 variant de 40 à 90. Tous les patients à l'exception d'un ont reçu un traitement par radiothérapie à une dose de 5 000 - 6 000 cGY avant le traitement.

Le protocole de traitement consiste en une chimiothérapie par carboplatine par voie intra-artérielle 200 mg/m²/jour et d'étoposide par voie intraveineuse 100 mg/m²/jour sur 2 jours consécutifs toutes les 2 à 4 semaines. Le carboplatine était administré via l'artère carotidienne interne droite ou gauche ou via l'artère vertébrale ou via les deux artères (sur des jours différents) en fonction du territoire vasculaire principal de la tumeur.

Les critères de réponse ont été les suivants : une réponse complète (CR) correspond à une résolution complète des anomalies dues à la tumeur sur les images d'IRM ainsi qu'à examen neurologique amélioré ou normal en l'absence de traitement par corticoïdes. Une réponse partielle (PR) correspond à une diminution de plus de 50 % du volume de la tumeur à l'IRM ainsi qu'à un examen neurologique stable ou amélioré avec une dose stable ou décroissante de corticoïdes. Une réponse mineure (MR) se définit par un volume tumoral diminué de plus de 25 % mais de moins de 50 % ainsi qu'une amélioration de l'examen neurologique sous une dose de corticoïdes stable ou décroissante. Une maladie stable (SD) se définit par une progression de moins de 25 % du volume tumoral sans changement significatif de l'examen neurologique sous une dose de corticoïdes stable ou en diminution.

Une progression de la maladie (PD) correspond à une augmentation de plus de 25 % du volume de la tumeur et /ou d'une aggravation des signes neurologiques due à l'effet de masse de la tumeur.

Les vingt-cinq patients ont été évaluable pour l'étude. Il y a eu un total de cent-cinquante-neuf cycles de chimiothérapie intra-artérielle (moyenne de 6,3 par patient) soit un total de trois-cent-dix-huit procédures.

La médiane du temps sans progression globale était de 24,2 semaines, alors que la médiane de temps sans progression chez les patients répondeurs était de 32 semaines (variant de 10 à 74 semaines). La médiane de temps sans progression chez les patients ayant préalablement reçu un traitement par chimiothérapie était de 17 semaines et de 22 semaines pour les patients naïfs de chimiothérapie.

Le temps de survie de la cohorte depuis l'entrée dans l'étude a varié de 6 à 174 semaines, avec une médiane de 34,2 semaines. Quatre des patients étaient toujours vivants au moment du rapport de l'étude.

Le sous groupe des AA se compose de dix patients, il y a eu une réponse partielle, six maladies stables et trois maladies progressives. La médiane de temps sans progression de ce groupe est de 22 semaines et la médiane de survie est de 26,0 semaines. Le sous groupe des tumeurs oligo et des tumeurs mixtes oligo/astro se compose de onze patients. Il y a eu dans ce groupe deux réponses partielles, une réponse mineure, six maladies stables et deux maladies progressives. La médiane de temps sans progression dans ce groupe était de 18 semaines avec une médiane de survie de 48 semaines.

Le protocole a été bien toléré par la plupart des patients. La toxicité hématologique a été minime chez la plupart des patients. La majorité des patients ayant subi une toxicité hématologique de grade III ou IV avaient reçu un traitement par chimiothérapie avant l'entrée dans l'étude. La toxicité non hématologique a également été faible. Il n'y a pas eu de cas de rétinopathie, de leucoencéphalopathie ni de perte auditive. Les nausées et vomissements ont été négligeables.

Dans cette étude de vingt-cinq patients, ce protocole de carboplatine intra-artérielle et d'étoposide intraveineux a été bénéfique chez vingt des patients avec un taux de réponse de 20 % et une stabilité de la maladie de 60 %. Bien que le nombre de patients de la cohorte soit faible et que les réponses n'ont pas toutes été durables, ce protocole semble être actif contre ce type de tumeurs.

Les auteurs concluent que ce protocole montre une efficacité modeste dans le traitement des gliomes non GBM récurrents et progressifs mais qu'il pourrait être considéré

après échec de la radiothérapie ou d'un premier traitement par chimiothérapie. Il ne peut pas être déterminé de ces données la supériorité ou non de ce protocole par rapport à un traitement plus conventionnel par voie intraveineuse. Des études supplémentaires sont encore nécessaires pour conclure sur l'efficacité du protocole de carboplatine par voie intra-artérielle et d'étoposide par voie intraveineuse dans ce type de tumeurs (50).

2 Lymphomes

Description, épidémiologie et base du traitement actuel :

Les lymphomes cérébraux primitifs (LCB) sont des lymphomes extra-ganglionnaires se développant dans le parenchyme cérébral, les globes oculaires, les méninges ou la moelle épinière en l'absence de localisation systémique au moment du diagnostique. Chez les patients immunocompétents, il s'agit dans 95 % des cas de lymphome B diffus à grandes cellules. L'âge et l'état clinique sont les deux facteurs pronostiques principaux. Les LCP sont très radio-chimio sensibles, il s'agit de tumeurs très infiltrantes qui rendent l'exérèse chirurgicale impossible. Le traitement standard repose sur une chimiothérapie par MTX à haute dose suivie d'une radiothérapie de l'encéphale. Le taux de réponse au traitement est élevé, 50 % après la chimiothérapie et 80 % après la radiothérapie. Malheureusement des rechutes surviennent chez la majorité des patients. On estime la médiane de survie à 3 à 4 ans avec un taux de long survivant (> 5 ans) possiblement guéris à 30 % avec les meilleurs protocoles (1).

Les conclusions de l'équipe d'Angelov et al, en 2009 :

Une expérience multi-institutionnelle sur cent-quarante-neuf patients nouvellement diagnostiqués porteurs de PCNSL et traités par methotrexate intra-artériel et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique a été menée dans quatre centres de 1982 à 2005 (Oregon Health and science University, Portland (OR) ; Cleveland clinic, Cleveland, OH ; Hadassah Hebrew Medical Center, Jerusalem, Israel and Ohio State University, Colombus, OH).

Les critères d'éligibilité de cette étude sont :

- Confirmation histologique de PCNSL

- Pas de signe de lymphome systémique
- Pas d'infection par VIH au diagnostique
- Granocytes > 1,200/ μ L
- Plaquettes > 100 000/ μ L
- Fonction rénale et hépatique normale
- Pas de complication pulmonaire ou cardiaque incontrôlable
- Consentement éclairé obtenu

Le protocole de traitement utilisé est uniforme dans les quatre différents centres (cf. Tableau IV).

Tableau IV: Protocole de traitement par methotrexate IA (51)

Day	Treatment
Day 1, admission	History and physical examination Routine labs Neuroimaging
Days 2 and 3	BBBD treatment General anesthesia Antiepileptic drugs Transfemoral catheterization of carotid or vertebral artery 25% warmed mannitol IA infusion over 30 seconds IV imaging agent Chemotherapy* IA methotrexate Brain imaging to document disruption
Day 4	Leucovorin rescue Discharge
Day 5	Granulocyte colony-stimulating factor

Cent-quarante-neuf patients ont été traités par methotrexate intra-artériel et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique soit 2 069 procédures. Le groupe se compose de soixante-dix-huit femmes et soixante-et-onze hommes. La moyenne d'âge des patients au diagnostic était de 54,5 ans (+/- 15,5 ans), 47,6 % des patients avaient plus de 60 ans. La moyenne de score de Karnofsky était de 69,4 (+/-20,3). Soixante-et-un patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale avant l'inclusion dans le protocole et vingt-sept des patients ont reçu un traitement par chimiothérapie dans les 90 jours suivant le diagnostic. Le nombre de patients traités par centre varie de huit à cent-quatre.

Les cent-quarante-neuf patients ont reçu une médiane de seize cures de chimiothérapie intra-artérielle combinée à une ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique.

Quatre-vingt-six ont montré une réponse radiologique et clinique complète et trente-six patients une réponse partielle (taux de réponse global de 81,9 %). Une maladie stable a été documentée dans 8,1 % des cas et une maladie progressive dans 3,4 % des cas. Dix patients (6,7 %) n'ont pas pu être évalués.

Le taux de réponse est de 83,3 % pour les patients de moins de 60 ans et de 80,3 % pour les patients de plus de 60 ans. Les patients avec un score de Karnofsky > 70 ont un taux de réponse de 82,6 % alors que ceux présentant un score de Karnofsky < 70 ont un taux de réponse de 81,0 %.

Cinquante-six patients (37,6 %) ne montraient pas de preuve de progression de leur maladie lors de la dernière visite de suivi, cependant quatre-vingt-treize patients (62,4 %) présentaient une maladie progressive. La médiane de survie sans progression est de 1,8 an (1,3 à 2,8ans).

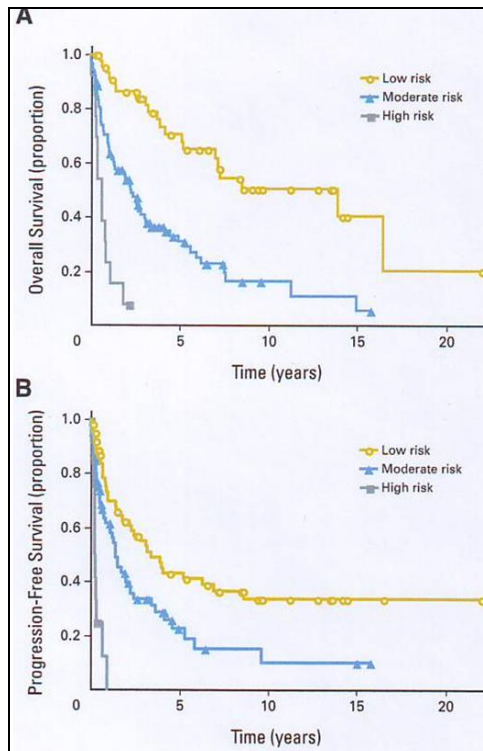
La survie à 5 ans sans progression est de 31 % et la survie sans progression à 7 ans est de 25 %.

Un score de Karnofsky > 70 est un facteur prédictif significatif quant à l'amélioration de la survie sans progression.

Quatre-vingt-treize patients ont fait une rechute, la plus longue après 9.7 ans. Le premier site de récurrence était le système nerveux central seul (soixante-treize patients soit 49 %), le second au niveau du système nerveux central et intraoculaire (neuf patients soit 6 %), le site intraoculaire seul dans 1.3 % des cas soit deux patients. Neuf patients (6 %) ont subi des rechutes systémiques.

Quatre-vingt-seize des patients soit 64.4 % sont décédés. La médiane de survie globale était de 3.1 ans (95 % CI, 2.2 à 5.0 ans) avec une survie à cinq ans estimée à 41 % et une survie à 8.5 ans estimée à 25 %. Un âge inférieur à 60 ans, un score de Karnofsky > 70 et le sexe sont des facteurs prédictifs significatifs pour la survie globale (51).

Les patients de moins de soixante ans ($n=78$) ont une médiane de survie globale de 5.2 ans et un taux de survie à cinq ans de 52 %. Les patients de plus de soixante ans ont une médiane de survie globale de 2.2 ans et un taux de survie à cinq ans de 30 % (cf. Figure 15). Le plateau sur la courbe de survie à 8.5 ans chez les patients de moins de soixante ans suggère que certains patients sont en rémission.



Les données sont calculées à partir du premier traitement par MTX IA et ouverture osmotique de la BHE. Le groupe à bas risque comprend : patients <60ans, $IK \geq 70$ (47 patients) ; le groupe à risque modéré comprend : patients >60ans sans IK ou patients <50ans avec un $IK < 70$ (89 patients) ; le groupe à haut risque comprend : patients entre 50 et 60 ans avec in $IK < 70$ (13 patients)

Figure 15: Survie globale et temps avant progression en fonction des groupes de risques (51).

Quatre-vingt-neuf (90.6 %) des quatre-vingt-seize décès sont survenus plus de trente jours après une cure de chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique. Quarante-six patients (47.9 %) sont morts des suites de la progression de leur lymphome cérébral. Une récurrence systémique a été la cause du décès de chez neuf patients soit 9.4 %. Trois patients (3.1 %) sont décédés d'autres toxicités telles que des complications respiratoires, cinq patients (5.2 %) sont morts de complications cardiaques et dix sept des décès (17.7 %) sont restés inexpliqués.

Neuf des quatre-vingt-seize décès (9.4 %) sont survenus moins de trente jours après une cure de chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique. Un patient est décédé dans les 48 heures, l'autopsie a révélé une embolie pulmonaire. Huit patients sont décédés dans les trois à trente jours après une cure. Quatre de ces patients sont morts d'une infection, et quatre patients sont décédés de complications telles que dissection carotidienne, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque et de cause inconnue (n=1) (51).

Six-cent-quatre-vingt-dix-sept complications ont été identifiées durant les deux-mille-soixante-dix-neuf procédures (33.5 %). La plus fréquente a été l'apparition de crise épileptique focale lors de la procédure chez cinquante patients (9.2 % des procédures). La majorité est survenue lors de l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique ou lors de l'injection de la chimiothérapie et ont été traitées par l'administration de barbituriques par voie IV, aucun dommage permanent n'a été observé. Les patients ayant fait une crise épileptique lors d'une procédure avaient plus de risques d'y être sujet à nouveau lors des procédures suivantes (cent-quatre-vingt-onze crises convulsives pour cinquante patients, médiane de trois par patients) (51).

Le taux global de complications au cours des procédures est de 15.7 % (trois-cent-vingt-sept événements), cependant, en excluant les crises convulsives, il y a eu cent-trente-six incidents (13.5 %) sur deux-mille-soixante-dix-neuf procédures. Des attaques se sont produites chez onze patients (7.4 %), quatre patients ont quitté l'étude suite à des déficits neurologiques permanents. Le risque estimé de dommage neurologique permanent est de 0.2 % par procédure de methotrexate intra-artériel et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique.

Des complications dues à la toxicité de la chimiothérapie se sont produites au cours de trois-cent-soixante-dix événements (17.8 %). Les troubles hématologiques en étaient la présentation la plus fréquente : une transfusion de culot globulaire a été nécessaire dans 3.6 % des procédures et des fièvres granulocytopéniques ont été rapportées dans 2.8 % des cas. Ces patients avaient une tendance à l'hypercoagulation avec 2.6 % d'incidence de thromboses veineuses profondes ou d'embolies pulmonaires périprocédurales. Vingt-quatre patients (16.1 %) n'ont pas suivi le protocole régulièrement au cours des douze mois du fait de la survenue de complications et onze patients du fait d'infections secondaires (51).

Ces données semblent montrer des résultats équivalents ou supérieurs du protocole methotrexate intra-artériel combiné à l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique par rapport au methotrexate IV haute dose seul et des résultats similaires par rapport au protocole combinant MTX IV et radiothérapie cérébrale en évitant les risques de troubles neurocognitifs dus à la radiothérapie. Cependant ces différentes données ne peuvent pas amener une conclusion définitive mais peuvent apporter un intérêt pour les cliniciens (51).

L'expérience de l'équipe japonaise Sonoda et al, en 2007 :

Une étude a évalué rétrospectivement les données cliniques de soixante-trois patients immunocompétents traités de 1995 à 2005 pour un PCNSL, par chimiothérapie intra-artérielle par nimustine (ACNU) et radiothérapie. Les patients ont été traités au Miagy Cancer Center Hospital. La cohorte se compose de trente-trois hommes et de trente femmes de 28 à 82 ans (médiane 60 ans).

Les patients ont été traités avec 100mg/m² d'ACNU en une injection intra-artérielle durant la radiothérapie. Trente-six patients âgés de 28 à 76 ans (médiane 60 ans) ont reçu de la radiothérapie de tout l'encéphale de 36-50Gy en dix-huit à vingt-cinq séances pendant quatre à cinq semaines. Les vingt-sept autres patients, de 49 à 82 ans (médiane de 60 ans) ont reçu une dose de 30Gy en quinze séances et pendant trois semaines (52).

Soixante-deux des soixante-trois patients ont suivi le protocole en entier. L'effet indésirable le plus fréquent a été la myelosuppression : huit cas de leucopénie de grade IV (13 % patients), vingt-sept cas de leucopénie de grade III (47 % des patients) et seize cas de thrombocytopénie de grade III (26 % des patients). D'autres toxicités de grade III et IV sont survenues telles qu'une embolie pulmonaire et huit pneumonies. L'un des patients est décédé des suites d'une pneumonie interstitielle, il n'y a pas eu d'autre mort causée par la toxicité. Aucun des patients n'a eu de complication ophtalmologique du fait de l'injection intra-artérielle.

La réponse thérapeutique n'a pas pu être déterminée chez six patients, cinq avaient subi une résection chirurgicale totale de la tumeur avant le traitement et un patient est décédé d'une pneumopathie interstitielle. Cinquante-sept patients restent donc évaluables. Parmi ces patients, quarante-trois soit 75 % ont présenté une rémission complète, et quatorze soit 25 % une rémission partielle.

Le suivi des patients a varié de trois à quatre-vingt-dix-neuf mois (médiane de vingt-trois mois). Parmi les soixante-trois patients inclus dans cette étude, trente-et-un soit 49 % sont morts pendant le suivi. La médiane de survie sans progression est estimée à vingt-six mois (95 % CI, 17-34 mois) et la survie globale est de trente-neuf mois (95 % CI, 18-48 mois). Chez les cinquante-cinq patients ayant la preuve histologique d'un PCNSL, la médiane de survie globale est également de trente-neuf mois (95 % CI, 29-49 mois).

Le taux de survie à trois et cinq ans est respectivement de 51 % (95 % CI, 36-65 %) et 32 % (95 % CI, 17-47 %). Il semble que les hommes de moins de soixante ans répondent

mieux au traitement. La dose de radiothérapie reçue n'est pas un facteur prédictif de la survie.

Chez les patients de moins de soixante ans, le taux de survie estimée à trois et cinq ans est de 70 % (95 % CI, 50-89 %) et 56 % (95 % CI, 32-79 %) respectivement. Dans le groupe des patients de plus de soixante ans, la médiane de survie est de vingt-trois mois (95 % CI, 19-39 mois), le taux de survie estimée à trois et cinq ans est respectivement de 35 % (95 % CI, 17-54 %) et 12 % (95 % CI, 0-27 %) respectivement (52).

Parmi les quarante-et-un patients qui ont survécu pendant plus d'un an, quatorze soit 34 % ont vu leur état décliner à cause d'une neurotoxicité retardée. Seulement deux patients soit 8 % des vingt-cinq patients de moins de soixante ans au diagnostic ont présenté une neurotoxicité retardée. Douze (75 %) des seize patients de plus de soixante ans ont développé une démence.

En conclusion, l'addition d'un traitement par ACNU intra-artérielle à une radiothérapie augmente la survie des patients atteints de PCNSL. La médiane de survie et la survie sans progression sont respectivement de trente-neuf et vingt-six mois. Cependant, chez les patients de plus de soixante ans, la neurotoxicité retardée a été une complication sérieuse. Les auteurs recommandent une réduction de la dose de radiothérapie, ou un traitement par radiothérapie décalé ou l'association de l'ACNU intra-artérielle avec un autre régime de chimiothérapie, chez les patients de plus de soixante ans. Chez les patients de moins de soixante ans, la combinaison de radiothérapie de tout l'encéphale et d'ACNU intra-artérielle semble montrer un haut taux de réponse et une toxicité acceptable (52).

3 Germinomes

Les travaux de l'équipe américano-canadienne de Fortin, en 2007 :

Le taux de réponse durable dans le traitement des tumeurs germinatives du système nerveux central n'est pas satisfaisant à l'heure actuelle. L'utilisation de chimiothérapie par voie intra-artérielle combinée à l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique est connue pour augmenter les concentrations d'agents anticancéreux au niveau de l'encéphale. Une équipe mixte de l'université de Sherbrooke, de Portland et de Columbus a mené une étude visant à évaluer l'effet d'un tel protocole dans le traitement des tumeurs des cellules germinatives et embryonnaires.

Les données de cette étude ont été collectées chez des patients traités pour des tumeurs germinales ou embryonnaires du système nerveux central par chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique lors d'étude de phase II de juillet 1981 à septembre 2006. Trois centres ont été affiliés pour ce projet : Sherbrooke, Portland et Columbus (53).

Les critères d'inclusion dans l'étude sont :

- Preuve histologique de tumeur germinale ou embryonnaire du système nerveux central
- Age < 75 ans à l'inclusion
- Espérance de vie > 90 jours
- Fonctions rénale, hépatique et hématologique normales
- Un traitement préalable par chimiothérapie ou radiothérapie est accepté.
- Pas de signe radiologique d'hernie crânienne ou de bloc de la moelle épinière
- Pas d'autre localisation tumorale
- Consentement éclairé signé

Les patients présentant un effet de masse important au moment de l'inclusion, ont reçu en premier lieu un traitement par chimiothérapie intra-artérielle seule puis ensuite le protocole de chimiothérapie intra-artérielle avec ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique.

Le protocole a été réalisé sur deux jours consécutifs toutes les quatre semaines avec un maximum de vingt-quatre cures par patients. Sous anesthésie générale, un cathéter est introduit par l'artère fémorale dans l'artère carotidienne interne (C2) ou dans l'artère vertébrale (C7). Dans le cas de lésions multifocales, les deux artères ont été cathétérisées et utilisées en alternance. Du mannitol à 37°C est ensuite perfusé à un débit préalablement déterminé de 3 à 12 ml/s dans l'artère carotidienne interne pendant trente secondes. Après l'administration du mannitol, la chimiothérapie (carboplatine ou MTX) est infusée pendant dix minutes. La chimiothérapie intraveineuse par cyclophosphamide et/ou étoposide est débutée directement après l'induction de l'anesthésie générale (cf. Tableau V)

Tableau V: Les différents protocoles utilisés de 1981 à 2006

Protocol and chemotherapy agents	Doses
Protocol 1: methotrexate-cyclophosphamide-procarbazine 1981-1990; n = 7	
Methotrexate IA	2500 mg/d, Days 1+2
Cyclophosphamide IV	15 mg/kg/d, Days 1+2
Procarbazine PO	100 mg/d, Days 1-14
Protocol 2: carboplatin-etoposide(-cyclophosphamide) 1990-9/30/2006; n = 47	
Carboplatin IA	200 mg/m ² /d, Days 1+2
Etoposide IV	200 mg/m ² /d, Days 1+2
Cyclophosphamide IV	330 mg/m ² /d, Days 1+2
Protocol 3: methotrexate-etoposide-cyclophosphamide 1993-9/30/2006; n = 4*	
Methotrexate IA	2500 mg/d, Days 1+2
Etoposide IV or IA	150 mg/m ² /d, Days 1+2
Cyclophosphamide IV	500 mg/m ² /d, Days 1+2

Sur les cinquante-quatre patients recensés dans cette étude, le diagnostique a été établi par biopsie stéréotaxique dans 20 % des cas (onze patients) et par résection chirurgicale dans 78 % des cas (quarante-deux patients), pour un patient le diagnostic a été réalisé dans un premier temps par scanner et IRM puis par une biopsie après récurrence. Un total de sept-cent-quatre-vingt-neuf cures a été réalisé. Cinquante-deux patients ont été traités par une combinaison d'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique et de chimiothérapie intra-artérielle et deux patients ont été traités par chimiothérapie intra-artérielle seule.

Le temps sans progression de la maladie et la survie globale sont respectivement de 1.2 et 2.8 années. Douze des patients soit 22 % n'ont pas vu leur maladie progresser, 40 % des patients ont une survie supérieure à 4.2 ans et 30 % des patients ont une survie supérieure 8.7 ans. Le temps sans progression et la survie globale sont significativement meilleurs chez les patients présentant un score de Karnofsky supérieur à 70 et chez ceux ayant bénéficié du protocole chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique en première ligne de traitement.

Les patients ont été classés en quatre groupes distincts en fonction de l'histologie de leur pathologie : PNET supratentorielle et disséminée n= 29 (46 %), médulloblastome n= 12 (19 %), tumeur des cellules germinales n= 13 (21 %).

Le groupe des PNET se compose de vingt-neuf patients, regroupant treize pinéoblastomes, deux pinéoblastomes atypiques, trois neuroblastomes et onze autres PNET supratentorielles ou disséminées. La médiane du temps de progression est de 1.1 an (0,8 à 8,4 ans) et neuf patients soit 31% sont sans progression. 30 % des patients n'ont pas eu de progression de la maladie pendant 4,5 ans. 14 % des patients ne montrent pas de progression

onze ans après l'initiation du traitement. La médiane de survie globale est de 2,5 ans (1,2 à 11,7 ans). 40 % des patients survivent à quatre ans et 30 % des patients survivent à 8,7 ans. La survie est statistiquement meilleure lorsque la localisation de la tumeur est pinéale et que la combinaison de chimiothérapie intra-artérielle et d'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique est utilisée en première ligne de traitement. Le temps avant progression est quant à lui significativement supérieur lorsque de la radiothérapie a été réalisée avant l'inclusion au protocole et lorsque le protocole chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique est utilisé directement. Neuf (31 %) des patients sont en rémission complète et six patients (21 %) sont vivants onze ans après l'initiation du traitement. Les neuf patients en rémission ont reçu de la radiothérapie : radiothérapie adjuvante après chimiothérapie intra-artérielle, chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique n=7, après récurrence n=1, avant la chimiothérapie intra-artérielle/ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique et après récurrence n=1. Quatre de ces patients n'ont été traités que par radiothérapie focale (trois radiothérapies adjuvantes et une radiothérapie à récurrence).

Dans le groupe des médulloblastomes de douze patients, huit (67 %) des patients ont reçu le traitement par chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique en traitement de sauvetage. Trois des patients ont survécu 6,8 ans. La médiane du temps de progression est de 0,7 (0,4 à 1,4 an) et tous les patients ont progressé. La médiane de survie globale est de 1,7 ans (0,7 à 2,7 ans). Deux patients sont toujours en vie en rémission complète à +14 et + 18 ans et les deux ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie à récurrence.

Le groupe des tumeurs des cellules germinales comporte treize patients. Huit patients (62 %) avaient une maladie disséminée à l'entrée dans l'étude. La médiane du temps avant progression est de deux ans (0,5 à 3,9 ans) et trois des patients sont sans progression. Deux patients sont restés sans progression treize ans après le premier traitement. La médiane de survie globale était de 5,4 ans. Des six patients toujours en vie (46 %), tous sont en rémission complète, et quatre ont survécu pendant plus de treize ans. Tous les survivants étaient atteints de germinomes purs, cinq présentaient une maladie disséminée et un avait une maladie récurrente avant le traitement par chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique. Trois des six patients (50 %) survivant sans progression après traitement par chimiothérapie intra-artérielle n'ont pas reçu de traitement par radiothérapie et les trois autres ont été traités par radiothérapie (CSA-RT n=2, de tout l'encéphale n=1).

Les patients traités par le protocole 2 après 1996 ont également reçu du thiosulfate de sodium par voie intraveineuse entre quinze minutes et deux heures après l'injection de carboplatine afin de prévenir l'ototoxicité du carboplatine.

Aucune mort relative au traitement ou aucune séquelle neurologique ou vasculaire permanente due à la chimiothérapie intra-artérielle ou à l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique n'a été observée au cours de l'étude. Tous les quatre patients qui ont développé une démence et tous les trois patients décédés des suites d'une neurotoxicité retardée avaient reçu un traitement par radiothérapie.

Les données de réponse et de survie de cette étude apparaissent prometteuses surtout en considérant le fait que beaucoup de ces patients présentaient des signes de mauvais pronostics. Le plateau sur les courbes de survie en conjonction avec la longue médiane de suivi des patients suggère qu'une guérison peut-être possible pour quelques patients atteints de PNET ou de tumeurs des cellules germinales. Une longue survie est possible avec un traitement par chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique combinée à une radiothérapie focale ou à dose réduite chez certains patients. Des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer ces résultats (53).

4 Autres tumeurs cérébrales

Les travaux de l'équipe de Fortin et al, en 2005 :

Fortin et al. (54) ont réalisé une étude de phase II analysant les effets d'une chimiothérapie intra-artérielle associée à une ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique dans le traitement des tumeurs malignes du cerveau. Les patients présentant des preuves histologiques de gliomes malins (astrocytome de grade III et IV, gliosarcome et oligodendrogliome anaplasique), de PNETs, de lymphomes primaires du système nerveux (PCNS) et de métastases cérébrales étaient éligibles pour cette étude. Un patient supplémentaire souffrant d'un gangliogliome a également été inclus.

Les autres critères d'inclusion étaient : un score de Karnofsky >50, une pathologie mesurable sur les scanners et les IRM initiaux, et l'absence d'effet de masse important. Des traitements par chimiothérapie ou radiothérapie préalables étaient acceptés.

Après inclusion dans l'étude, les patients ont été traités toutes les quatre semaines pour douze cycles. La procédure a été standardisée : après anesthésie générale, une cathétérisation transfémorale percutanée a été réalisée au niveau soit de l'artère carotide gauche, de l'artère

carotide droite, de l'artère vertébrale gauche ou de l'artère vertébrale droite en relation avec l'endroit où se situe la tumeur. L'ouverture de la barrière hémato-encéphalique est réalisée par l'injection de mannitol à un débit élevé pendant trente secondes. Après confirmation par angiographie de la position du cathéter, la perfusion de chimiothérapie est injectée.

Chez certains patients chez qui l'effet de masse était jugé trop important pour la réalisation de la procédure, le protocole a été réalisé sans ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique préalable. Dans les cas où les lésions étaient situées sur plus d'un territoire vasculaire, les différents territoires étaient traités alternativement de cycle en cycle.

Deux protocoles différents ont été utilisés en fonction de l'histologie des lésions. Les gliomes malins, les PNETs, et les métastases cérébrales ont été traités par carboplatine, alors que les PCNLs et les lymphomes systémiques ont été traités par MTX (cf. Tableau VI).

Tableau VI: Les différents protocoles utilisés en conjonction avec l'ouverture osmotique de la BHE (55)

Chemotherapy agents	Doses, mg/m ²
Carboplatin protocol	
Carboplatin i.a.	400
Etoposide i.v.	400
Cyclophosphamide i.v.	330-660
Methotrexate protocol	
Methotrexate i.a.	5000*
Etoposide i.v.	150
Cyclophosphamide	500

De novembre 1999 à juin 2002, quatre-vingt-un patients ont été inclus dans cette étude. Neuf des patients n'ont été soumis qu'à un seul cycle de traitement et ont été exclus des analyses statistiques. Sur les soixante-douze patients restants, trente-quatre soit 47 % étaient des femmes et trente-huit soit 53 % étaient des hommes. L'âge médian des patients au début de l'étude était de quarante-quatre ans (de 8 à 72 ans). La moyenne du score de Karnofsky des patients était de 63.

Quarante-quatre des patients (61 %) avaient précédemment reçu un traitement par radiothérapie et trente-six (50 %) un traitement par chimiothérapie.

Un total de trois-cent-cinquante-trois cycles a été administré au cours de cette étude pour une moyenne de 4,9 cycles par patient. Parmi ces cycles, deux-cent-quarante-trois ont été associés à une ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique.

Les réponses radiologiques, les durées de survie et de temps avant progression de la maladie sont données dans les tableaux suivants : cf. Tableau VII, Tableau VIII, Tableau IX

Tableau VII: Les meilleures réponses radiologiques obtenues selon les critères de McDonald (55)

Characteristics	No.	CR	PR	SD	PD
Malignant astrocytomas	31	2	16	12	1
Anaplastic oligodendrogliomas	17	0	9	6	2
Primary CNS lymphomas	8	3	5	0	0
Systemic lymphomas	4	2	2	0	0
Metastasis	10	1	6	3	0
PNET	2	0	0	1	1

CR: réponse complète; PR: réponse partielle; SD: maladie stable; PD: maladie en progression

Tableau VIII: Survie depuis le diagnostic en fonction des groupes histologiques (55)

Characteristics	No.	Average (weeks)	Median (weeks)	95% CI
Glioblastoma multiforme	20	178	138	50-226
BBBD	15	179	154	83-225
IA	5	158	90	56-124
Anaplastic oligodendroglioma	17	221	257	—
BBBD	15	192	257	0-519
IA	2	—	—	—
Primary CNS lymphoma	8	139	—	—
PNET	2	314	72	—
Metastasis	10	117	115	47-183
BBBD	5	157	115	56-174
IA	5	75	51	27-76

CI : intervalle de confiance ; BBBD : ouverture osmotique de la BHE ; IA : chimiothérapie intra-artérielle

Tableau IX: Temps avant progression pour chaque groupe histologique (55)

Characteristics	No.	Average (weeks)	Median (weeks)	95% CI	P
Glioblastoma multiforme	20	23	17	13-22	0.4897
BBBD	15	24	17	12-23	
IA	5	18	14	0-31	
Anaplastic oligodendroglioma	17	39	39	0-78	0.3877
BBBD	15	39	39	24-54	
IA	2	26	10	—	
Primary CNS lymphoma	8	42	53	12-94	0.3877
PNET	2	11	3	—	
Metastasis	10	34	14	0-32	
BBBD	5	43	24	3-46	0.3877
IA	5	15	9	1-17	

CI : intervalle de confiance ; BBBD : ouverture osmotique de la BHE ; IA : chimiothérapie intra-artérielle

Les effets indésirables observés peuvent être classés en deux catégories : ceux dus à la toxicité hématologique des chimiothérapies et ceux dus à la procédure en elle-même.

La toxicité hématologique de protocole a été inhabituellement élevée avec quatre cas de thrombocytopénie de grade III et IV, deux cas de grade III et un cas de grade I de neutropénie. Il n'y a pas eu de cas de grade III ou IV de toxicité gastro-intestinale.

Les patients recevant du carboplatine ont été traités par thiosulfate de sodium quatre heures avant la chimiothérapie pour limiter les pertes auditives, et aucun cas d'ototoxicité de grade III ou IV n'a été à déplorer.

Des convulsions pré-procédurales ont été observées dans 5% des cas. La plupart de ces crises sont survenues dans le groupe des patients traités par MTX. Quatre des patients ont fait des crises d'épilepsie après la procédure.

Deux patients ont souffert de myosites oculaires après l'injection. Ils ont entièrement récupéré après administration de fortes doses de corticoïdes.

Deux patients ont fait une thrombose carotidienne survenant entre deux cures, et ayant causée une morbidité assez faible avec de perte de vision sur l'œil ipsilatéral à la perfusion et un cas de paralysie controlatérale transitoire ayant complètement récupéré.

Du fait de l'augmentation transitoire de la pression artérielle lors de la réalisation de cette procédure, un seul territoire vasculaire ne peut être ouvert par cession. Le BBB Consortium préconise d'effectuer cette procédure sur deux jours consécutifs. L'avantage étant évidemment de pouvoir traiter différents territoires vasculaires sur un seul cycle mais cette approche demande des moyens et une logistique importants. L'intérêt de cette étude est de montrer qu'avec des changements mineurs de ce protocole, cette approche peut être utilisée avec succès. Les modifications apportées sont l'administration d'une seule cession par cycle à

dose complète sur un seul territoire au lieu de l'administration de deux chimiothérapies à demi-dose sur deux jours consécutifs sur deux territoires différents.

D'après les résultats, les auteurs recommandent l'utilisation du protocole modifié pour les prochaines études cliniques concernant les tumeurs gliales, par contre ils suggèrent de l'utilisation du protocole sur deux jours consécutifs pour le traitement des lymphomes, du fait du caractère chimio-sensible et de la tendance à s'étendre de ce type de tumeur.

Les conclusions de l'équipe texane, Stewart et al en 1982:

Une équipe texane (56) a réalisé une étude de phase I concernant le traitement de tumeurs cérébrales récurrentes par injection intra-carotidienne de cis-Diammine-dichloro-platinum (II) (DDP) chez onze patients. Parmi ces patients, cinq étaient atteints de gliomes cérébraux, quatre de mélanomes, un de sarcome méningé, et un de cancer pulmonaire à petites cellules, en progression après traitement par radiothérapie et chimiothérapie.

Tous les patients inclus présentaient des signes symptomatiques de leurs tumeurs et une espérance de vie estimée inférieure à deux mois. L'âge médian était de 48 ans (de 23 à 58 ans).

Avant l'injection de DDP, les patients ont reçu 1l de sérum physiologique pendant deux heures et une perfusion de mannitol à 10g pendant quinze minutes. L'artère carotidienne interne a été canulée par une technique utilisant un guidage par fluoroscopie transfémorale. Une pompe a été utilisée pour injecter le DDP (à une dose de 60 à 100mg/m² dans 175 à 250mL de NaCl à 0.45%) avec 1000UI d'héparine dans l'artère carotidienne interne pendant 1h à 1h15. Quarante grammes de mannitol ont également été données en perfusion intraveineuse de 2 heures (56).

Le traitement a été répété à deux à huit semaines d'intervalle. Sept des patients ont également reçu par voie parentérale du dexaméthasone 50mg deux fois par jour la veille et le jour du traitement.

Certains patients ont été sélectionnés pour faire une évaluation ophtalmologique avant et après chaque traitement et d'autres ont été monitorés par EEG avant et pendant le traitement.

Le statut de la réponse au traitement a été évalué en fonction de l'examen clinique neurologique et des résultats du scanner :

- La réponse complète est définie par une normalisation de l'examen neurologique et du scanner.
- Une réponse probable est définie comme une amélioration non équivoque de l'examen neurologique ou du scanner qui ne pourrait pas être expliquée par les effets des corticoïdes seuls
- Une maladie stable est définie par aucun changement notable sur le plan de l'examen neurologique et du scanner
- Une maladie en progression est définie par une détérioration de l'examen neurologique ou des résultats du scanner.

Un examen post mortem a été pratiqué chez un patient qui est mort six jours après sa première cure et chez un autre qui est décédé trois mois après sa troisième cure.

Trois patients n'ont reçu qu'un seul cycle de traitement, quatre patients en ont reçu deux, deux patients en ont reçu trois, un patient en a reçu cinq et un patient en a reçu six.

Les troubles gastro-intestinaux ont été dose-dépendants, d'intensité moyenne ou faible. La toxicité rénale a été également faible. Une toxicité sur la moelle osseuse n'a été observée que chez un patient ayant reçu une dose de 100mg/m² de DDP et s'est manifestée par une thrombocytopénie réversible.

Une ototoxicité a été observée chez trois patients : un patient (#8) ayant reçu trois cures a développé un acouphène ispatéral et une hyperacousie, un second patient a subi une perte d'audition ipsilatérale des hautes fréquences.

Les toxicités les plus sévères ont été rétiniennes et neurologiques. Deux patients ont développé une toxicité irréversible de la rétine et un troisième a développé une probable toxicité rétinienne. Les deux patients ayant développé une toxicité rétinienne irréversible ont également développé une toxicité neurologique. Le patient #1 n'a pas présenté des séquelles neurologiques après sa première cure à une dose de 60mg/m² mais a développé des maux de tête, une léthargie, des épilepsies focales et une faiblesse musculaire contralatérale. Le scanner a révélé un œdème cérébral dans tout l'hémisphère ispatéral à l'injection de DDP. Après sept jours de traitement par dexaméthasone et mannitol, l'œdème cérébral a été réduit et les signes neurologiques se sont estompés. Le patient a supporté une troisième cure à 60mg/m² sans problème. La patiente (#5) a présenté des nausées et vomissements modérés trois heures après l'injection intra-carotidienne de DDP à 75mg/m². Après ce premier épisode, la patiente s'est plaint de vision brouillée transitoire au niveau de l'œil gauche ; puis a présenté un second épisode de vomissement immédiatement suivi par une perte de vision de l'œil gauche, une aphasie, et une hémiparésie droite. Le scanner a révélé un infarctus cérébral

qui provenait probablement d'une embolie. Dans les quatre mois suivants, la patiente a partiellement récupéré.

Les réponses au traitement sont résumées dans le Tableau X :

Tableau X: Résumé des réponses et toxicités du traitement par DDP

Patient	Tumor type	Dose of DDP (mg/sq m)	No. of courses	Retinal toxicity ^a	Central nervous system toxicity ^b	Response status (mos.)
1	Oat cell	60-100	3	Yes	Yes	Response ^c (6+)
2	Melanoma	60	2	No	No	Response ^c (2+)
3	Melanoma	60	2	No	Possible	Failure
4	Melanoma	60	2	No	No	Response (4+)
5	Melanoma	75	1	Yes	Yes	Stable (3+)
6	Glioblastoma	60	2	No	No	Failure
7	Glioblastoma	60	5	No	No	Response (8+)
8	Glioblastoma	75	3	No	Yes	Response (8)
9	Glioblastoma	75	1	No	No	Early death
10	Glioblastoma	90	1	No	Possible	Stable (4)
11	Meningeal sarcoma	60	6	Possible	No	Response (6)

a : irréversible chez 3 patients, b : réversible chez 4 des 5 patients, c : décédés de tumeur extra-cérébrale alors que la tumeur cérébrale répondait au traitement

Cette étude de phase I indique que le traitement par injection intra-carotidienne de DDP permet d'obtenir une régression tumorale ou une stabilisation de la pathologie chez des patients ayant préalablement subi un traitement par radiothérapie et chimiothérapie systémique. Mais le faible nombre de patients de cette étude ne permet pas de conclure sur le potentiel réel de ce traitement. De plus, de sévères effets indésirables neurologiques et rétiniens peuvent survenir. De ce fait, cette méthode n'est pas recommandée en première ligne de traitement.

Cette équipe recommande une dose de 60mg/m² de DDP toutes les deux à quatre semaines par injection intra-carotidienne pour une étude de phase II (56).

5 Métastases cérébrales

Les conclusions de l'équipe de Fortin et al , en 2007 :

Les métastases cérébrales sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte. L'apparition de métastases cérébrales impacte de manière importante sur la qualité de vie des patients et est un facteur de mauvais pronostic. La médiane de survie des patients atteints de métastases cérébrales varie entre 2 et 7,1 mois. La plupart des patients présentent de multiples lésions. Chez ces patients, la thérapeutique est plutôt à visée palliative et consiste en une irradiation globale du cerveau dans le but de limiter la progression de la maladie. Les bénéfices en termes de survie de cette méthode restent modestes (trois à cinq mois) et les effets secondaires peuvent être importants. Les traitements par chimiothérapie pour ces patients ont jusqu'à présent été limités en raison du problème de passage au travers de la barrière hémato-encéphalique (55).

De novembre 1999 à mai 2005, trente-huit patients ont été inclus dans une étude de phase II visant à éprouver les effets d'une chimiothérapie intra-artérielle avec ou sans ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique dans le traitement de métastases cérébrales. Les patients ont été traités par carboplatine intra-artérielle à l'exception des patients atteints de métastases provenant d'un lymphome systémique qui ont été traités par injection intra-artérielle de MTX. L'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique a été réalisée chez tous les patients ne présentant pas d'effet de masse important. Ce protocole a été couplé avec des injections intraveineuses d'étoposide et de cyclophosphamide. Les cures ont été répétées tous les quatre semaines (55).

Tous les patients montrant une preuve histologique de métastases cérébrales étaient éligibles à l'exception de ceux présentant des histologies de notoriété chimio-résistantes: les mélanomes et les hypernéphromes.

Après inclusion, les patients ont été traités toutes les quatre semaines (un cycle) et jusqu'à douze cycles. Deux protocoles différents ont été employés en fonction de l'origine des tumeurs : methotrexate pour les lymphomes systémiques et carboplatine pour les autres histologies (cf. Tableau VI). Tous les patients ont également reçu une injection sous-cutanée de Neupogen® (5µg/kg) tous les jours pendant une semaine.

Comme la procédure induit une augmentation transitoire de la pression intracrânienne, l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique n'a pu être réalisée que sur un seul territoire vasculaire à la fois. Les patients dont les métastases couvraient plus d'un territoire

vasculaire ont été traités de la façon suivante : chaque territoire a été traité alternativement de cycle en cycle. Pour d'autres patients présentant un effet de masse trop important mais présentant les critères d'inclusion dans l'étude, le protocole a été réalisé par injection intra-artérielle seule.

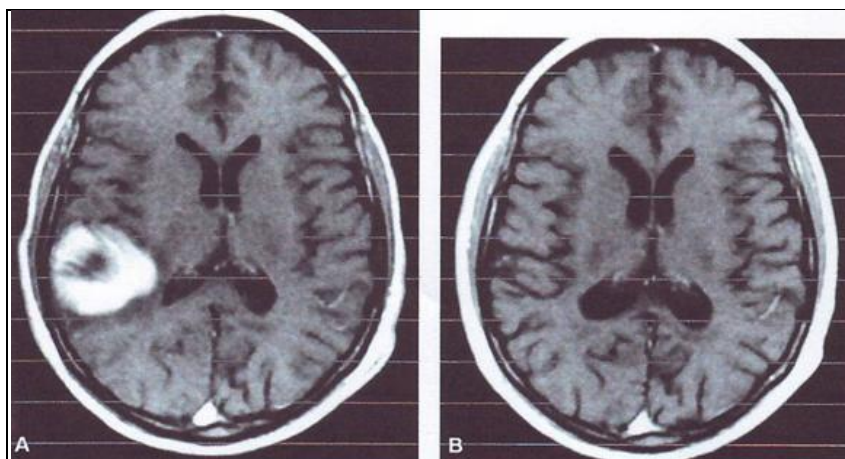
Tous les patients ont réalisé des bilans de numération de formules sanguines toutes les semaines et des bilans complets toutes les quatre semaines. Un examen neurologique et un examen complet ont été pratiqués avant chaque cure. L'évaluation de la réponse globale a été basée sur les images obtenues par scanner et par IRM avant chaque traitement et interprétées selon les critères de Mac Donald.

L'âge médian des patients était de 55,9 ans (20-74 ans). Le groupe est composé de vingt-cinq femmes (65,8 %) et de treize hommes (34,2 %). Cent-quatre-vingt-dix-neuf cures ont été réalisées durant cette étude soit une moyenne de 5,2 cures par patient. Dix neuf patients ont bénéficié d'un traitement associant chimiothérapie intra-artérielle et ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique et dix neuf patients n'ont reçu que la chimiothérapie intra-artérielle seule. 63,2 % des patients avaient reçu précédemment à l'inclusion dans l'étude un traitement par radiothérapie et 73,7 % avaient reçu un traitement par chimiothérapie.

La moyenne de survie à partir du diagnostic des métastases cérébrales était de trente-quatre mois, alors que la médiane était à 29,6 mois. La moyenne et la médiane de survie à partir de l'inclusion dans l'étude était respectivement de 19,9 et 13,5 mois. Trente-trois des patients ont présentés une progression de la maladie durant le traitement soit 60 % pour une moyenne de TTP de cent-vingt-sept jours. A noter que parmi les dix patients ayant préalablement reçu par voie systémique les chimiothérapies de ce protocole, sept patients ont présenté une réponse, un patient est resté stable et deux des patients ont progressé.

- Cancer pulmonaire (n=18): la médiane de survie pour ces patients était de 11,2 mois. Deux sous-groupes histologiques ont été définis, les adénocarcinomes (n=9) ont présenté une moyenne et une médiane de survie de respectivement 15,3 et 13,5 mois. Les meilleures réponses au traitement ont été une réponse complète et quatre réponses partielles. Pour le groupe des cancers pulmonaires à petites cellules (n=9) il y a eu une réponse complète, deux réponses majeures partielles, et trois réponses partielles avec une moyenne et une médiane de survie de 8,3 et 8,8 mois.

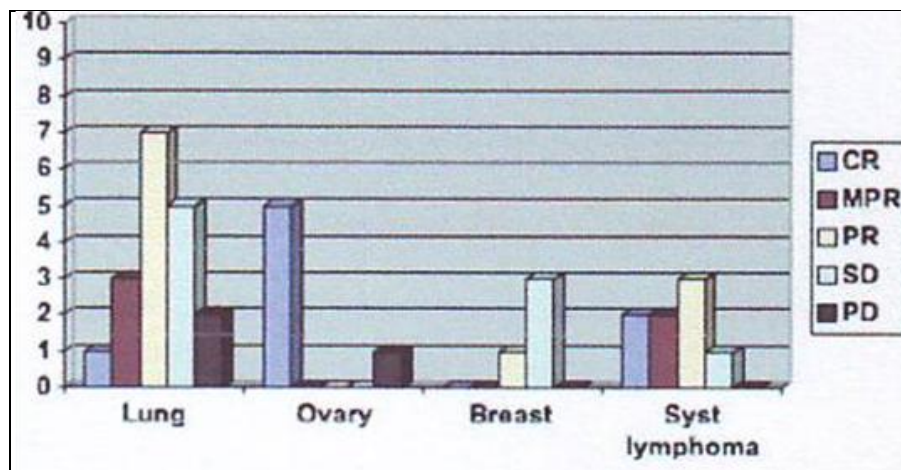
- Lymphome (n=8): la médiane de survie et la moyenne de survie de ces patients a été de 24,8 et 16,3 mois. Deux des patients ont complété les douze cycles de cure et sont toujours en rémission complète après 57,2 et 51,3 mois. Dans ce groupe, sept des huit patients ont présenté une réponse (cf. Figure 16).



Un homme de 49 ans présentant un lymphome non Hodgkinien à cellule B à présentation abdominale. Après avoir subi 6 cycles de CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) et de la radiothérapie abdominale, un PETSCAN ne montre plus de trace de la maladie. Deux mois plus tard, une crise convulsive révèle une lésion pariétale droite, une biopsie confirme l'histologie d'un lymphome à cellules B. Le patient a été enrôlé dans l'étude et a subi 12 cycles du protocole MTX 1A + ouverture osmotique de la BHE. (B) A la clôture de l'étude, ce patient était toujours en réponse complète après 51 mois d'inclusion.

Figure 16: La réponse d'un patient atteint d'une métastase cérébrale de lymphome non-Hodgikien à cellules B

- Métastases ovariennes (n=5) : la médiane et la moyenne de survie de ces patientes a été de 42,3 et 33,6 mois. Quatre des patientes ont présenté une réponse complète et une des patientes a vu sa maladie progresser et est décédée dans les huit mois après le début de ce traitement. Deux de ces cinq patientes sont toujours en rémission complète après un suivi de 34,1 et 27,8 mois. Aucune des patientes répondeuses n'avait reçu de traitement par radiothérapie.
- Cancer du sein (n=4) : la moyenne et la médiane de survie ont été de 8,9 et 8,1 mois. La meilleure réponse radiologique observée a été une réponse partielle, toutes les autres patientes ont progressé.



(CR : réponse complète, PR : réponse partielle, SD : maladie stable, PD : maladie en progression)

Figure 17: Les meilleures réponses radiologiques d'après les critères de Mc Donald pour chaque sous-groupe histologique analysé dans cette étude (55)

Les effets indésirables répertoriés au cours de cette étude ont été classés en deux catégories : la toxicité hématologique et les effets secondaires dus à la procédure en elle-même. En termes de toxicité hématologique ont été observées une anémie de grade III et une thrombocytopénie de grade IV d'après les critères de toxicité du National Cancer Institute. Ainsi que deux cas de neutropénie de grade III et une de grade IV. Les effets indésirables dus à la procédure ont recensé un cas de douleurs sévères au niveau du cou après injection de chimiothérapie dans l'artère vertébrale sans ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique, les signes ayant cessé après administration de corticoïdes et deux patients ont souffert d'un syndrome orbital pseudo-tumoral post-injection. Ils ont récupéré après administration de fortes doses de corticoïdes.

Bien que le nombre de patients dans chaque groupe est été faible, les résultats de cette étude semblent prometteurs pour certaines des histologies et notamment : les cancers de l'ovaire, les adénocarcinomes pulmonaires, les cancers pulmonaires à petites cellules et les lymphomes (cf. Figure 17) (55).

Les travaux de l'équipe américaine de Newton et al, en 2003 :

Une équipe du James Cancer hospital à Colombus dans l'Ohio a traité vingt-sept patients atteints de métastases cérébrales par un protocole de chimiothérapie combinant carboplatine par voie intra-artérielle et étoposide par voie intraveineuse. Les vingt-sept patients

se composent de dix-huit femmes et neuf hommes. La moyenne d'âge des patients est de 48,1 ans, variant de 19 à 68 ans. L'origine des métastases cérébrales ont été des cancers pulmonaires (n=11), des cancers du sein (n=9), des cancers du colon (n=2), un adénocarcinome d'origine inconnu (n=1), un ostéosarcome (n=1), un carcinome nasopharyngé (n=1), un cancer des trompes de Fallope (n=1), un fibrome malin (n=1). Les métastases cérébrales sont survenues à diverses localisations : multifocales (n=21), temporales (n=2), pariétales (n=2), frontales (n=2). Le score de Karnofsky médian à l'entrée dans l'étude était de 70, avec une moyenne de 65,8, variant de 40 à 90 (vingt-quatre des vingt-sept patients avaient un score inférieur ou égal à 70) (57).

Tous les patients avaient préalablement reçu une radiothérapie de tout l'encéphale à une dose de 3000 à 3500 Gy. Le traitement par radiothérapie a été achevé au minimum six semaines avant l'inclusion dans l'étude, la majorité des patients ont débuté la chimiothérapie dans les quatre à six mois suivant la radiothérapie. Aucun des patients n'avaient reçu de chimiothérapie pour le traitement de leurs métastases avant d'entrer dans le protocole mais dix-huit des patients soit 67 % avaient reçu une chimiothérapie pour traiter leur tumeur systémique. Dix-huit des patients avaient des foyers tumoraux systémiques au moment de leur inclusion correspondant soit à la tumeur primaire ou à des métastases systémiques. Chez vingt-quatre des patients, les IRM à l'entrée de l'étude montrent une maladie en progression.

Le protocole de traitement se compose de carboplatine par voie intra-artérielle 200mg/m²/jour et d'étoposide par voie intraveineuse 100mg/m²/jour sur deux jours consécutifs toutes les trois à quatre semaines (la plupart des patients avaient un programme en quatre semaines). Le carboplatine est administré au niveau de l'artère carotidienne droite ou gauche ou de l'artère vertébrale ou des deux (sur des jours différents) en fonction du territoire vasculaire concerné par la tumeur. L'étoposide (dilué dans 200 à 250 ml de NaCl 0,9 %) est ensuite perfusé par voie intraveineuse en cinq à dix minutes.

Les critères de réponse ont été les suivants : une réponse complète (CR) correspond à une résolution complète des anomalies dues à la tumeur sur les images d'IRM ainsi qu'à examen neurologique amélioré ou normal en l'absence de traitement par corticoïdes. Une réponse partielle (PR) correspond à une diminution de plus de 50 % du volume de la tumeur à l'IRM ainsi qu'à un examen neurologique stable ou amélioré avec une dose stable ou décroissante de corticoïdes. Une réponse mineure (MR) se définit par un volume tumoral diminué de plus de 25 % mais de moins de 50 % ainsi qu'une amélioration de l'examen neurologique sous une dose de corticoïdes stable ou décroissante. Une maladie stable (SD) se

définie par une progression de moins de 25 % du volume tumoral sans changement significatif de l'examen neurologique sous une dose de corticoïdes stable ou en diminution. Une progression de la maladie (PD) correspond à une augmentation de plus de 25 % du volume de la tumeur et/ou d'une aggravation des signes neurologiques dues à l'effet de masse de la tumeur.

Trois patients atteints de métastases cérébrales d'un cancer pulmonaire (n=2) ou du colon sont décédés, de causes systémiques sans rapport avec le protocole, avant d'avoir complété un cycle de traitement et n'ont donc pas été évaluables pour l'étude.

Les vingt-quatre patients évaluables ont bénéficié d'un total de cent-quatorze cycles de chimiothérapie intra-artérielle (moyenne de 4,75 par patient). Treize des vingt-quatre patients ont montré une réponse objective (CR/PR/MR), soit un taux de réponse de 54,2 % bien que certaines réponses aient été brèves. Pour sept patients la maladie s'est stabilisée. Huit patients présentant une pathologie multifocale ont présenté des réponses variées en fonction des différentes lésions, la meilleure réponse a été retenue pour l'analyse.

La médiane de survie sans progression a été de seize semaines (trente semaines chez les répondeurs au traitement et quatorze semaines chez les non-répondeurs). La moyenne de survie sans progression a été de trente semaines (35,9 semaines chez les répondeurs, 12,8 semaines chez les non-répondeurs).

La survie globale pour les patients évaluables, calculée depuis le début du traitement par chimiothérapie intra-artérielle a varié de 6,0 à 118,0 semaines, avec une médiane de 20,0 semaines. La moyenne de survie globale a été de 31,6 semaines (36,8 semaines chez les répondeurs).

Parmi les vingt-quatre patients évaluables, dix-huit patients avaient reçu une première chimiothérapie avant l'inclusion dans l'étude. Les réponses de ces patients se composaient de trois réponses complètes, sept réponses partielles, six maladies stables et cinq maladies progressives, avec une médiane de temps sans progression de vingt semaines (taux de réponse de 41,6 %). Les réponses des patients naïfs de chimiothérapie se composaient de trois réponses complètes, quatre réponses partielles, une réponse mineure et trois maladies stables, avec une médiane de temps sans progression de dix-huit semaines (taux de réponse de 33,3 %).

Le protocole de traitement a été bien toléré chez la plupart des patients. Chez la majorité des patients la toxicité hématologique a été faible ou moyenne. Des toxicités de grade I ou II sont survenues : une anémie chez cinq patients (18,5 %), une thrombocytopénie chez trois patients (11,1 %) et une leucopénie chez deux patients (7,4 %). Des toxicités plus

sévères de grade III et IV sont apparues avec sept cas de leucopénie (25,9 %), six cas de thrombocytopénie (22,2 %) et trois cas d'anémie (11,1 %). Tous les patients ayant développé une toxicité de grades III ou IV avaient reçu un traitement par chimiothérapie avant l'entrée dans l'étude. Aucun cas de rétinopathie ou de leucoencéphalopathie ne s'est déclaré.

Les nausées et vomissements ont été négligeables, des nausées et vomissement de grade I à II sont survenus chez un seul patient (3,7 %).

Les auteurs concluent que l'association de carboplatine intra-artérielle et d'étoposide intraveineux telle que réalisée dans ce protocole démontre une efficacité dans le traitement des métastases cérébrales avec un taux de réponse, une augmentation temps de survie sans progression et une augmentation de la survie significatifs. Le traitement est globalement bien toléré. Les patients atteints de métastases cérébrales de cancer pulmonaire et de cancer du sein sont plus susceptibles de répondre au traitement, surtout si leur maladie systémique est bien contrôlée. Cependant des études complémentaires avec de plus grandes cohortes restent nécessaires pour permettre une conclusion finale (57).

**4ème partie : Etat des lieux au CHU de
Nancy à propos de neuf patients :
expérience locale**

1 « Matériel et méthode »

Les patients ont été sélectionnés rétrospectivement grâce au logiciel CHIMIO®, un logiciel de gestion du circuit des chimiothérapies permettant d'identifier les patients ayant reçu une chimiothérapie par voie intra-artérielle. Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel de gestion des dossiers médicaux SUSIE®. Les informations manquantes ont ensuite été complétées grâce aux dossiers médicaux des patients.

2 Résultats

De 2006 à 2011, neuf patients atteints de gliomes ont été traités par chimiothérapie intra-artérielle au CHU de Nancy. Une cohorte plus importante d'une centaine de patients avait été traitée durant les années 1990 mais les dossiers ne sont malheureusement plus exploitables.

Les patients traités regroupent six hommes et trois femmes, leurs âges au moment du traitement varient de 40 à 66 ans. Le groupe présente des histologies différentes : cinq oligodendrogliomes, trois glioblastomes et un astrocytome (cf. Tableau XI).

Lors du recueil des données, huit des neuf patients étaient décédés. Avant le traitement par chimiothérapie intra-artérielle, cinq patients avaient subi une exérèse chirurgicale, sept patients avaient bénéficié de radiothérapie, et tous avaient reçu au préalable une ou plusieurs chimiothérapies par voie intraveineuse. Les schémas thérapeutiques sont les suivants :

- Patiente #1 : Témzolomide et radiothérapie, puis bévacizumab/irinotécan
- Patient #2 : Témzolomide et radiothérapie.
- Patient #3 : Témzolomide puis fotémustine, puis reprise témzolomide et nouvelles cures de fotémustine
- Patient #4 : PCV puis témzolomide puis fotémustine
- Patient #5 : PCV puis radiothérapie focalisée puis témzolomide puis bévacizumab/irinotécan
- Patient #6 : Bévacizumab/irinotécan puis radiothérapie et témzolomide
- Patient #7 : PCV puis radiothérapie puis témzolomide puis fotémustine
- Patient #8 : Témzolomide puis PCV puis radiothérapie focale puis fotémustine
- Patient #9 : Bévacizumab/irinotécan puis témzolomide et radiothérapie puis bévacizumab puis bévacizumab/irinotécan puis fotémustine.

Les chimiothérapies intra-artérielles administrées aux patients ont été à base de carboplatine intra-artérielle/ étoposide intraveineux ou de carboplatine intra-artérielle seule ou de Muphoran intra-artériel.

Deux patients (#8 et #9) n'ont reçu qu'un seul cycle, trois patients (# 1, #2 et #3) ont reçu deux cycles, le patient (#5) a reçu quatre cycles, le patient (#6) a bénéficié de quatre cycles de chimiothérapie intra-artérielle dont trois à demi-doses, enfin deux patients (#4, #7) ont bénéficié d'un total de six cycles de chimiothérapie intra-artérielle (cf. Tableau XI).

- La patiente #1 a montré une progression radiologique discrète après l'administration de deux cycles.
- Le patient #2 s'est amélioré d'un point de vue clinique avec une légère régression tumorale après deux cycles. Le traitement a ensuite été interrompu pour cause d'asthénie marquée et de recrudescence des crises épileptiques. Trois mois après l'arrêt du traitement, le patient s'est dégradé.
- Après deux cycles de chimiothérapie, le patient #3 a présenté une progression clinique et radiologique faisant suspecter une transformation.
- Le patient #4 a montré une amélioration clinique suite à trois cycles, mais après le sixième cycle l'état clinique s'est légèrement dégradé et une petite augmentation du volume tumoral a été constatée.
- Le patient #5 a montré une augmentation de la prise de contraste de la lésion et une légère progression clinique après quatre cures de chimiothérapie intra-artérielle.
- Le patient #6 a présenté une toxicité hématologique à la première cure de chimiothérapie intra-artérielle, ce qui a justifié l'administration des trois cures suivantes à demi-dose, suite aux quatre cures il a présenté une légère régression tumorale mais également un œdème péri lésionnel cytotoxique.
- La patiente #7 a présenté une progression millimétrique après six cures de chimiothérapie intra-artérielle, son état clinique s'est altéré après survenu d'un œdème cytotoxique résolutif à l'arrêt du traitement.
- La patiente #8 n'a bénéficié que d'un cycle de chimiothérapie intra-artérielle du fait de la survenue d'une aplasie.
- Le patient #9 n'a reçu qu'un cycle de chimiothérapie et a présenté une progression tumorale.

D'après l'analyse ci-dessous, l'expérience nancéenne regroupe trois réponses partielles et six progressions tumorales (cf. Tableau XI).

Tableau XI: Caractéristiques des patients du CHU de Nancy

	Sexe	Age* (ans)	Histologie	AT CD onco	Chirurgie	Imagerie avant CIA	Clinique avant CIA	TTT IA	Nombre cycles IA	Toxicité	Evolution clinico- radiologique	Survie (mois)
#1	F	54	Glioblastome	Cancer sein 2003	Exérèse complète	Progression discrète	Stable; IK:70-80	Carboplatine IA+ Etoposide IV	2	Bonne tolérance	MP	17
#2	M	67	Oligodendro gliome	-	Biopsie	Evolution tumorale	Stable	Carboplatine IA	2	Bonne tolérance	RP	7
#3	M	38	Oligodendro gliome	-	Chirurgie partielle	Lésion expansive	Bon état général	Carboplatine IA+ Etoposide IV	2	Bonne tolérance	MP	26
#4	M	34	Oligodendro gliome	-	Chirurgie partielle	Prise de contraste	Stable, IK: 60	Carboplatine IA+ Etoposide IV	6	Cardiaque	RP	34
#5	M	41	Oligodendro gliome	-	Exérèse subtotale	Stable	Stable; IK:80-90	Carboplatine IA+ Etoposide IV	4	Bonne tolérance	MP	>33
#6	M	58	Glioblastome	-	Biopsie	Progression discrète	Stable; IK: 50-60	Carboplatine IA+ Etoposide IV	4 **	Aplasie	RP	9
#7	F	28	Oligodendro gliome	-	Exérèse	Progression	Stable; IK: 80	Carboplatine IA	6	Bonne tolérance	MP	23
#8	F	58	Astrocytome	Astro cytome grade I	Biopsie	Progression	Aggravation	Carboplatine IA+ Etoposide IV	1	Toxicité héματο	MP	3
#9	M	64	Glioblastome	-	Biopsie	Progression	Etat stable	Fotémustine IA	1	Bonne tolérance	MP	4

* : âge au diagnostic ; ATCD : antécédents ; IK : indice de Karnofsky ; CIA : chimiothérapie intra-artérielle; **: 4 cures dont 3 à demi-dose ; IA : intra-artériel, IV : intraveineux ; MP : maladie progressive ; RP : réponse partielle ; TTT : traitement ; la survie est donnée à partir de la première cure de chimiothérapie intra-artérielle ; TMZ : témozolomide.

3 Discussion

La médiane et la moyenne de survie globale sont respectivement de 17 et 17.5 mois. Le faible nombre de patients ne permet pas d'interpréter ces chiffres.

Les patients ont bénéficié de la chimiothérapie intra-artérielle du fait d'une absence de réponse clinique et/ou radiologique associée le plus souvent à une mauvaise tolérance hématologique des chimiothérapies conventionnelles par voie intraveineuse. L'état général des patients était bon avant l'initiation de la chimiothérapie intra-artérielle. La tolérance de la chimiothérapie intra-artérielle a été globalement bonne sur le plan hématologique (cf. Tableau XI). Un patient a présenté une aplasie et un autre une toxicité cardiaque, aucun n'a gardé de séquelles. La procédure en elle-même n'a pas engendré de toxicité, preuve qu'elle est bien maîtrisée. La chimiothérapie intra-artérielle montre un intérêt réel en terme de tolérance chez les patients souffrant d'effets indésirables importants lors d'administration de chimiothérapie intraveineuse.

Aucun patient n'a reçu de chimiothérapie intra-artérielle en première ligne de traitement. Parmi les patients ayant eu une réponse partielle, la chimiothérapie intra-artérielle a été la deuxième ligne de traitement chez un patient et la troisième ligne de traitement chez deux patients. Aucun des patients ayant bénéficié de la chimiothérapie intra-artérielle en quatrième ligne de traitement n'a montré de réponse clinique ou radiologique. Le faible nombre de patient de la cohorte ne permet pas d'interpréter résultats obtenus les mais il semble que ce mode de traitement perde en efficacité lorsqu'il n'est pas utilisé dans les premières lignes de traitement.

4 Conclusion

L'expérience nancéenne ne montre pas de bénéfices importants pour les patients traités par chimiothérapie intra-artérielle mais confirme la bonne tolérance de ce type de procédure.

Conclusion et perspectives

Les tumeurs cérébrales sont de part leur localisation des pathologies délicates à traiter. La barrière hémato-encéphalique, la gardienne de l'homéostasie et de l'intégrité de l'encéphale a été identifiée comme l'un des principaux obstacles au traitement de ces tumeurs (25) (20). Cependant, des études sur l'animal ont permis de montrer qu'il existe des méthodes pour la contourner (34). La technique de référence est l'ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique combinée à l'utilisation de la voie intra-artérielle. Cette méthode qui autorise un passage transitoire des agents anticancéreux au travers de la barrière hémato-encéphalique, permet d'augmenter la diffusion de ces molécules au niveau tumoral (20). Il n'existe pourtant pas de corrélation directe entre l'augmentation de la quantité d'agents antimitotiques au niveau de la tumeur et la réponse au traitement.

Les études cliniques réalisées montrent des résultats encourageants de la chimiothérapie intra-artérielle dans le traitement des lymphomes (50), des germinomes (52) et des métastases cérébrales (54). Les gliomes semblent être moins sensibles à la chimiothérapie intra-artérielle (47) (48). Il faut tout de même tenir compte du faible nombre de patients inclus dans les différentes études, les conclusions nécessitent de nouvelles recherches avec des cohortes plus importantes.

Au vu des résultats publiés à l'heure actuelle, la chimiothérapie intra-artérielle ne semble pas s'imposer comme référence dans le traitement des tumeurs cérébrales. En effet, les bénéfices certes encourageants mais limités, ne compensent pas les difficultés techniques et les difficultés de moyens engendrés pour un usage en pratique courante.

Toutefois, des travaux sur l'animal et sur l'humain sont toujours en cours, les conclusions de ces nouvelles études randomisées seront déterminantes quant à l'avenir de la chimiothérapie intra-artérielle en neuro-oncologie.

Annexe 1 : Récapitulatif des études cliniques

Type tumoral	Etudes cliniques	Auteurs	Années	Traitement	Résultats
GLIOMES	A randomized phase III study: Comparaison between intravenous and intraarterial ACNU administration in newly diagnosed primary glioblastomas	Imbesi, I., Marchioni, E., Benericetti, E., Zappoli, F., Galli, A., & all, e.	2006	ACNU (80-90 mg/m ² toutes les 5 à 6 semaines) IA ou IV selon randomisation	Effet thérapeutique similaire de l'ACNU par IA ou IV dans le TTT des glioblastomes nouvellement diagnostiqués.
	Interstitial hyperthermia with intra-arterial injection of adriamycin for malignant glioma	Uzuka, T., Takahashi, H., & Tanaka, R	2006	Hyperthermie + adriamycine intracarotidienne	Hyperthermie interstitielle 7[C] adriamycine niveau de la tumeur ms dose trop faible dans ce protocole
	Treatment of recurrent glioblastoma with intra-arterial BCN [1.3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea]	Gadelha Figueiredo, E., Weber Vieira de Faria, J., & Jacobsen Teixeira, M	2010	BBBD+ BCNU intra-artérielle dose de 250mg/m ² toutes les 6 semaines	Chimiothérapie intra-artérielle non curative et présentant une sérieuse toxicité
	Intra-arterial Chemotherapy with osmotic blood brain barrier disruption for aggressive oligodendroglial tumors: results of a phase I study	Guillaume, D. J., Doolittle, N. D., Gahramanov, S., Hedrick, N. A., Delashaw, J., & Neuwelt, E.	2010	BBBD+ Etoposide IV 200mg/m ² /jour + melphalan IA (titration) + Carboplatine IA 200mg/m ² /jour	Toxicité acceptable + efficacité encourageante
	Intra-arterial carboplatin and intravenous etoposide for the treatment of recurrent and progressive non-GBM gliomas	Newton, H. B., Slivka, M. A., Stevens, C. L., Bourekas, E. C., Christoforidis, G. A., Baujan, M. A., et al	2002	BBBD+ Carboplatine IA 200mg/m ² /jour + étoposide IV 100mg/m ² /jour sur 2 jours consécutifs	Efficacité modeste
Lymphomes	Blood-Brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience	Angelov, L., Doolittle, N. D., Kraemer, D. F., Siegal, T., Barnett, G. H., Peereboom, D. M., et al.	2005	BBBD+ MTX IA	≥ BBBD+ MTX IA par rapport MTX IV haute dose
	Primary CNS lymphoma treated with combined intra-arterial ACNU and radiotherapy	Sonoda, Y., Matsumoto, K., Kakuto, Y., Nishino, Y., Kumabe, T., Tominaga, T., et al.	2007	ACNU 100mg/m ² + radiothérapie	Médiane survie 39 mois et TTP 26 mois, toxicité > chez les + de 60 ans

Annexe 1 : suite

Type tumoral	Etudes cliniques	Auteurs	Années	Traitement	Résultats
Germinomes	Intraarterial chemotherapy and osmotic blood-brain barrier disruption for patients with embryonal and germ cell tumors of the central nervous system	Jahnke, K., Kraemer, D. F., Knight, K. R., Fortin, D., Belt, S., Doolittle, N. D., et al.	2007	Carboplatine ou MTX IA et étoposide et/ou cyclophosphamide IV	Données prometteuses
Autres tumeurs cérébrales	Enhanced Chemotherapy delivery by intra-arterial infusion and blood brain barrier disruption in malignant brain tumors	Fortin, D., Desjardins, A., Benko, A., Niyonsega, T., & Boudrias, M	2005	Carboplatine IA ou MTX IA sur un ou deux jours de traitement	Protocole modifié (1j) pr tumeur gliale et protocole classique pr lymphome
	A phase I study of intracarotid Artery infusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in patients with recurrent malignant intracerebral tumors	Stewart, D. J., Wallace, S., Feun, L., & al, e	1982	cis-Diamminedichloroplatinum IA	Régression tumoral ou stabilisation obtenues mais effets secondaires importants
Métastases cérébrales	Enhanced Chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in the treatment of cerebral metastasis	Fortin, d., Gendron, C., Boudrias, M., & Garant, M.-P	2007	Carboplatine IA ou MTX IA	Résultats prometteurs pr certaines histologies: ovaire, adénocarcinomes pulmonaires, pulmonaires à petites cellules et les lymphomes
	Intra-arterial carboplatin and intravenous etoposide for the treatment of metastatic brain tumors	Newton, H. B., Slivka, M. A., Volpi, C., Bourekas, E. C., Christoforidis, G. A., Baujan, M. A., et al	2003	Carboplatine IA 200mg/m ² /jour + étoposide IV 100mg/m ² /jour sur 2j	↗ survie globale et TTP par rapport littérature

BBBD : ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique ; MTX : methotrexate ; TTP : temps avant progression tumorale ;

Bibliographie

1. Dutertre G, Hoang-Xuan K et Ricard D. Tumeurs intracrâniennes de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Traité de médecine Arkos.2010;5-1001.
2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Jun;56(3):159-75
- 3.Reizine D, Guichard JP, Jourdan G, et al. Barrière hématoencéphalique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic - Squelette normal - Neuroradiologie- Appareil locomoteur, 31-660-H-10. 2006.
4. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, et al. Biologie de la barrière hématoencéphalique: Partie 1. Elsevier Masson France, *Revue neurologique*. 2009 Mai;165:863-74.
5. Brightman MW, Kadota Y. Nonpermeable and permeable vessels of the brain. *NIDA Res monogr*. 1992;120:87-107.
6. Petty MA, Lo EH. Junctional complex of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog neurobiol*. 2002;68:311-23.
- 7.Perlmutter LS, Chui HC. Microangiopathy, the vascular basement membrane and Alzheimer's disease: a review. *Brain res bull*. 1990;24(5):677-86.
8. Abrahamson DR. Recent studies in the structure and pathology of basement membranes. *Journal pathol*. 1986 Aug;149(4):257-78.
9. Berzin TM, Zipser BD, Rafii MS, et al. Agrin and microvascular damage in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 Mar-Apr;21(2): 349-55.
10. Lee SW, Kim JW, Choi YK et al, et. SSeCK regulates angiogenesis and tight junction formation in blood- brain barrier. *Nat Med*. 2003;9(7):900-6.
11. Wosik K, Cayrol R, Dodelet-Devillers A, et al .Angiotensin II controls occludin function and is required for blood brain barrier maintenance: relevance to multiple sclerosis. *J Neurosci*. 2007 Aug 22;27(34):9032-42.
12. Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascul Pharmacol*. 2002;38:323-37.
13. Loscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev neurosci*. 2005;6:591-602.
14. De Lange EC. Potential role of ABC transporters as a detoxification system at the blood-CSF barrier. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004;56:1793-809.
15. Tsuji A. Small molecular drug transfer across the blood-brain barrier via carrier-mediated transport systems. *NeuroRx*. 2005;2:54-62.

16. Roberts LM., Black DS, Raman C, et al. Subcellular localization of transporters along the rat blood–brain barrier and blood–cerebral–spinal fluid barrier by in vivo biotinylation. *Neuroscience*.2008; 155:423-38.
17. De Boer AG, Van der Sandt IC, Gaillard PJ. The role of drug transporters at the blood-brain barrier. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:629-56.
18. Nicholas MK. Glioblastome multiforme: evidence-based approach to therapy. *Expert rev anticancer*. 2007 Dec; 7(12Suppl):S23-7.
19. Rapoport SI, Hori M, Klatzo I. Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol*.1972;223:323-31.
20. Fortin David. La barrière hémato-encéphalique : un facteur clé en Neuro-oncologie. *Rev Neurol*. Mai 2004;160(5):523-32.
21. Fortin D, Neuwelt EA. Therapeutic manipulation of the blood-brain barrier. *Neurobase-neurosurgery*. First edition. Medlink *CD-ROM*. 2003.
22. Emerich DF, Snodgrass P, Dean R, et al. Enhanced delivery of carboplatin into brain tumors with intravenous Cereport (RMP-7): dramatic differences and insight gained from dosing parameters. *Br J Cancer*.1999 Jun;80(7):964-70.
23. Warren K, Jakacki R, Widemann B, et al. Phase II trial of intravenous lobradimil and carboplatin in childhood brain tumors: a report from the Children's group oncology. *Cancer chemother Pharmacol*. 2006 Sep;58(3):343-7.
24. Prados MD, Schold SC JR SC, Fine HA, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of RMP-7 in combinaison with carboplatin administered intravenously for the treatment of malignant glioma. *Neuro-oncol*. 2003 Apr;5(2):96-103.
25. Deeken JF, Löscher W. The blood-brain barrier and cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Mar;13(6):1663-74.
26. Fellner S, Bauer B, Miller DS, et al. Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood brain barrier in vitro and in vivo. *J Clin Invest*. 2002 Nov;110(9):1309-18.
27. Visted T, Enger PO, Lund-Johansen M, et al. Mechanisms of tumor cell invasion and angiogenesis in the central nervous system. *front Biosci*. 2003 May 1;8:e289-304.
28. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, et al. Implication de la barrière hémato-encéphalique dans la physiopathologie des maladies neurologiques: Partie II. *Revue neurol*. 2009 Mai;165:1010-22.

29. Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Kraus J, et al. Localization of claudin-3 in tight junctions of the blood-brain barrier is selectively lost during experimental autoimmune encephalomyelitis and human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol.* 2003 Jun;105(6):586-592.
30. Papadopoulos MC, Saadoun S, Woodrow CJ. Occludin expression in microvessels of neoplastic and non neoplastic human brain. *Neuropathol appl Neurobiol.* 2001 Oct;27(5):384-95.
31. Gallo JM, Li S, Guo P, et al. The effect of P-glycoprotein on paclitaxel brain and brain tumor distribution in mice. *Cancer research.* 2003; 63:5114-7.
32. Fellner S, Bauer B, Miller DS et al. Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier in vivo and in vitro. *J Clin Invest.* 2002; 110(9):1309-1318.
33. Bouculat F, Chabrot P, Léger-Enreille A et al. Pharmacocinétique du cisplatine : comparaison expérimentale de la voie intra-artérielle hépatique et de la voie veineuse systémique chez le porc. *Gastroenterologie clinique et biologique.* Mars 2009;33(HS1):153.
34. Neuwelt EA, Barnett PA, McCormick CI, et al. Differential permeability of a human brain tumor xenograft in the nude rat: impact of tumor size and method of administration on optimizing delivery of biologically diverse agents. *Clin Cancer Res.* 1998 Jun;4(6):1549-55.
35. Blasberg R, Groothuis G et Molnar P. A review of hyperosmotic blood-brain barrier disruption in seven experimental brain tumors models. Amsterdam, Elsevier. *Pathophysiology of the blood-brain barrier.* 1990;197-220.
36. Neuwelt EA, Barnett PA, McCormick CI et al. Differential Permeability of Human Brain Tumor Xenograft in the nude rat: Impact of size tumor and Method of Administration on optimizing delivery of biologically diverse agent. *Clinical Cancer Research.* 1998 Jun; 4(6):1549-55.
37. Yamada K, Ushio Y, Hayakawa T. Distribution of radiolabeled 1-(4-Amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride in rat brain tumor: intraarterial versus intravenous administration. *Cancer Res.* 1987 Apr 15;7(8) 2123-28.
38. Bullard DE, Bigner SH, Bigner DD. Comparison of intravenous versus intracarotid therapy with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea in a rat brain tumor model. *Cancer Res.* 1985 Nov; 45(11 Pt 1):5240-5.
39. Weyerbrock A, Walbridge S et Pluta M et al. Selective opening of the blood tumor barrier by a nitric oxide donor and long-term survival in rats with C6 gliomas. *J. neurosurg.* 2003 Oct; 99(4):728-37.

40. Maeda Y, Matsumoto K, Mizumatsu S, et al. Effect of intracarotid infusion of etoposide: modification of the permeability of the blood brain barrier and the blood tumor barrier in rat brain model tumor. *Acta Med Okayama*. 1999 Feb;53(1):5-11.
41. Erdlenbruch B, Schinkhof C, Kugler W. Intracarotid administration of short chain alkylglycerols for increased delivery of MTX to the rat brain. *Br J Pharmacol*. 2003 Jun; 139(4):685-94.
42. Morita K, Tanaka R, Kakinuma K, et al. Combination therapy of rat brain tumours using localized interstitial hyperthermia and intra-arterial chemotherapy. *Int J Hyperthermia*. 2003 Mar-Apr;19(2):204-12.
43. Boyle FM, Eller SL, Grossman SA. Penetration of intra-arterially administered vincristine in experimental brain tumor. *Neuro Oncol*. 2004 Oct;6(4):300-5.
44. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30;341(27):2039-48.
45. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97-109.
46. Imbesi F, Marchioni E, Benericetti E, et al. A randomized phase III study: Comparison between intravenous and intraarterial ACNU administration in newly diagnosed primary glioblastomas. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb; 26(1B):553-8.
47. Uzuka T, Takahashi H, Tanaka R. Interstitial hyperthermia with intra-arterial injection of adriamycin for malignant glioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006 Jan; 46(1):19-23.
48. Figueiredo EG, Faria WJ, Teixeira MJ. Treatment of recurrent glioblastoma with intra-arterial BCN [1.3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(5):778-82.
49. Guillaume DJ, Doolittle ND, Gahramanov S, et al. Intra-arterial Chemotherapy with osmotic blood brain barrier disruption for aggressive oligodendroglial tumors: results of a phase I study. *Neurosurgery*. 2010 Jan;66(1):48-58.
50. Newton HB, Slivka MA, Stevens CL, et al. Intra-arterial carboplatin and intravenous etoposide for the treatment of recurrent and progressive non-GBM gliomas. *J Neuro-oncol*;56(1):79-86.
51. Angelov L, Doolittle ND, Kraemer DF et al. Blood-Brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. *J Clin Onco*. 2009 Jul 20; 27(21):3503-9.
52. Sonoda Y, Matsumoto K, Kakuto Y et al. Primary CNS lymphoma treated with combined intra-arterial ACNU and radiotherapy. *Acta Neurochir*. 2007 Nov;149(11):1183-9.

53. Jahnke K, Kraemer DF, Knight KR, et al. Intraarterial chemotherapy and osmotic blood-brain barrier disruption for patients with embryonal and germ cell tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2008 Feb 1; 112(3):581-8.
54. Fortin D, Desjardins A, Benko A, et al. Enhanced Chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood brain barrier disruption in malignant brain tumors The Sherbrook Experience. *Cancer*. 2005 Jun 15;103(12):20606-15.
55. Fortin D, Gendron C, Boudrias M, et al. Enhanced Chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in the treatment of cerebral metastasis. *Cancer*. 2007 Feb 15;109(4):751-60.
56. Stewart D, Wallace S, Feun L. A phase I study of intracarotid Artery infusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in patients with recurrent malignant intracerebral tumors. *Cancer Res*. 1982 May;42:2059-62.
57. Newton HB, Slivka MA, Volpi C, et al. Intra-arterial carboplatin and intravenous etoposide for the treatment of metastatic brain tumors. *J Neurooncol*. 2003 Jan;61(1):35-44.
58. Shimizu F, Arakawa M. Effect of 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride on lymphoid leukemia L-1200. *Gann*. 1975 Apr;66(2):149-54.
59. Hasegawa H, Shapiro WR, Posner JB, et al. Effect of ACNU on experimental brain tumor. *Cancer Res*. 1979 Jul;39(7 Pt 1):2687-90.
60. Roosen N, Kiwit JC, Lins E, et al. Adjuvant intraarterial chemotherapy with nimustine in the management of World Health Organization Grade IV gliomas of the brain. Experience at the Department of Neurosurgery of Düsseldorf University. *Cancer*;1989 Nov 15;64(10):1984-94.
61. Bourekas EC, Newton HB, Figg GM, et al. Prevalence and rupture rate of cerebral aneurysms discovered during intra-arterial chemotherapy of brain tumors. *AJNR Am J. Neuroradiol*. 2006 Feb; 27(2):297-9.
62. King JT. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am*. 1997 Nov;7(4):659-68.
63. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med*. 1997 Jan 2;336(1):28-40.
64. Panageas KS, Elkin EB, DeAngelis LM, et al. Trends of survival from primary central nervous system lymphoma, 1975-1999: A population-based analysis. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11):2466-72.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 septembre 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par VANESSA EPIFANI

Sujet : Chimiothérapie intra-artérielle dans le traitement des tumeurs cérébrales. Etats des lieux et perspectives.

Jury :

Président : Professeur PIERRE LABRUDE
Directeur : KAHINA HASSANI, pharmacien hospitalier

Juges : Docteur LUC TAILLANDIER neuro-oncologue,
Docteur BRUNO CHAUFFERT neuro-oncologue.

Vu,

Nancy, le 22 août 2011

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. Labrude

M. HASSANI; Kahina

Vu et approuvé,

Nancy, le 22 août 2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,


Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 16.08.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,


C. CAPDEVILLE
Jean-Pierre FLORENCE

N° d'enregistrement : 3684

N° d'identification :

TITRE

CHIMIOThERAPIE INTRA-ARTERIELLE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS CEREBRALES : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

Thèse soutenue le 21 septembre 2011

Par Vanessa EPIFANI

RESUME :

Les tumeurs cérébrales sont des tumeurs graves au pronostic incertain. Leur traitement est compliqué par la présence d'une barrière protégeant le cerveau, la barrière hémato-encéphalique. Les traitements de référence de ces tumeurs sont à l'heure actuelle la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie par voie intraveineuse ou par voie orale. Ce travail propose une synthèse de l'utilisation d'un autre mode de traitement de ces tumeurs encore peu employé, la chimiothérapie par voie intra-artérielle. Le but de cette thèse est de faire un point sur les différentes études animales et cliniques publiées afin de permettre aux praticiens de juger de l'intérêt de cette méthode pour leurs patients. A l'heure actuelle, compte tenu des données publiées et malgré certains résultats encourageants, il semble que la chimiothérapie intra-artérielle ne s'impose pas comme le traitement de référence des tumeurs cérébrales. En effet, les bénéfices certes encourageants mais limités, ne compensent pas les difficultés techniques et les difficultés de moyens engendrés pour un usage en pratique courante.

L'expérience de l'Hôpital Central du CHU de Nancy portant sur neuf patients ne montre pas de bénéfices importants pour les patients traités par chimiothérapie intra-artérielle mais confirme la bonne tolérance de ce type de procédure.

Des travaux sur l'animal et sur l'humain sont toujours en cours, les conclusions de ces nouvelles recherches seront déterminantes quant à l'avenir de la chimiothérapie intra-artérielle en neuro-oncologie.

MOTS CLES : Chimiothérapie intra-artérielle ; Tumeurs cérébrales ; Ouverture osmotique de la barrière hémato-encéphalique

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Docteur KAHINA HASSANI Professeur LUC TAILLANDIER	Pharmacienne Hôpital Central, Nancy Neuro-oncologue Hôpital Central, Nancy	Expérimentale ☒ Bibliographique ☒ Thème ☒

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle