UNIVERSITE DE STRASBOURG

ECOLE DOCTORALE MATHEMATIQUES SCIENCES DE L'INFORMATION ET DE L'INGENIEUR

RESUME DE LA THESE DE DOCTORAT

Discipline : Médecine

Spécialité (facultative) : Neurochirurgie

Présentée par : CEBULA Hélène
(Nom Prénom du candidat)

Titre : La place de la cryothérapie cérébrale dans le traitement de la récidive du glioblastome

Unité de Recherche : Laboratoire Icube UMR 7357
(N° et Nom de l'Unité)

Directeur de Thèse : De Mathelin Michel Professeur
(Nom Prénom – Grade)

Co-Directeur de Thèse (s'il y a lieu) : Pr Gangi Afshin Professeur
(Nom Prénom – Grade)

Localisation :12 rue de la schlitte, 67205 Oberhausbergen

Thèse confidentielle : x NON ☐ OUI

La place de la cryothérapie cérébrale dans le traitement de la récidive du glioblastome

CEBULA Hélène

Ce travail de thèse a pour objectif d'analyser la place de la cryothérapie dans la stratégie thérapeutique de la récidive du glioblastome. Il évalue son impact loco-régional, sur l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique, sur le système immunitaire et son effet potentialisateur sur la chimiothérapie et la radiothérapie.

Chapitre 1 : La récidive du glioblastome

Le glioblastome (GBM) est la tumeur primitive maligne la plus fréquente chez les adultes, représentant 60% de tous les gliomes et 12 à 15% de toutes les tumeurs cérébrales. Un tiers des patients survivent 1 an, avec une médiane de survie de 15-18 mois et un taux de survie de 5% à 5 ans. De plus, les patients vont récidiver ou progresser pendant leur suivi avec une médiane de survie à la récidive de 8-9 mois.

Les options thérapeutiques pour les récidives de GBM sont diverses comprenant une reprise chirurgicale, une ré irradiation ou une deuxième ligne de chimiothérapie (temozolomide, nitrosurée ou des anti-angiogénique, comme les anticorps anti VEGR, bevacizumab). Actuellement, il n'existe pas de recommandations thérapeutiques à la récidive car aucune stratégie n'a démontré une amélioration significative de la survie.

La récidive, inéluctable est décrite à la lumière des progrès thérapeutiques récents que sont la thérapie thermique interstitielle au laser, les champs électriques alternatifs, la thérapie photodynamique, les ultrasons, les thérapies virales et l'immunothérapie.

Chapitre 2 : La cryothérapie, une innovation thérapeutique ?

La neurochirurgie guidée par l'imagerie est en pleine expansion dans notre discipline. Depuis le développement de la neuronavigation conventionnelle à celui de la réalité augmentée qui consistent à des méthodes de repérage, les nouvelles procédures mettent en jeu l'imagerie dynamique en temps réel pour suivre la résection ou la modification structurelle de la lésion. En oncologie cérébrale, les techniques d'application locale du froid débutaient par l'implantation de capsules métalliques raccordées à un système

d'irrigation externe. Dans les années 1960, considérées comme l'aire moderne de la cryochirurgie, se développait le contrôle cyclique de la congélation et du réchauffement qu'autorise l'azote liquide. En outre, la procédure s'est modernisée permettant d'appliquer avec précision des cycles de phases de congélation et de décongélation. A la lumière des progrès récents, il nous semble intéressant d'explorer de nouveau ce procédé thérapeutique en neurochirurgie.

Les principes physiques et le mode d'action de la cryothérapie (sur la cellule, sur l'architecture vasculaire et sur le système immunitaire) sont détaillés. Les principales applications en oncologie et en neurochirurgie sont exposées.

Chapitre 3 : Approche expérimental du rôle radiosensibilisateur de la cryothérapie

Actuellement, la cryothérapie représente une technique innovante dans le traitement de certains cancers (poumons, rein, prostate, foie, os) dont son efficacité a été démontré en termes de survie. La cryothérapie consiste à créer des lésions tissulaires par hypothermie sévère focalisée. Elle induit un effet nécrotique et apoptotique sur la cellule, une atteinte micro-vasculaire et pourrait activer le système immunitaire. Par son mécanisme, elle pourrait potentialiser l'effet de la radiothérapie dans les récidives de glioblastome. Ainsi, notre projet consiste à comparer des traitements de cryothérapie et radiothérapie seuls par rapport à leur combinaison, sur des tumeurs cérébrales murines (GL261) pour des modèles de souris immunocompétentes (C57/BL6). L'objectif principal consiste à évaluer si la radiothérapie permettrait de potentialiser l'effet de la cryothérapie. Les résultats confirment la potentialisation de la cryothérapie sur la radiothérapie avec une diminution du volume tumoral en IRM associée à une différence significative en termes de survie dans le groupe radiothérapie combinée à la cryothérapie comparée aux autres groupes (radiothérapie, cryothérapie et groupe contrôle).

Chapitre 4 : La survie dans la récidive du glioblastome après la cryothérapie

Il s'agissait d'une étude rétrospective analysant l'impact de la cryothérapie combinée à la résection chirurgicale réalisée dans le cas d'une récidive de glioblastome. Les données étaient collectées sur une période de 34 mois (février 2018 à Décembre 2020). Chaque dossier était discuté en réunion multidisciplinaire de neuro-oncologie et validé par le comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

L'objectif principal était d'évaluer la sécurité de la cryothérapie avec comme critère d'évaluation principal le taux de complications.
Les objectifs secondaires étaient l'analyse des courbes de survie avec comme critères d'évaluation secondaires la survie globale, la survie post-cryothérapie et la survie sans progression.
Nous avons noté l'absence de complication majeure et la présence d'une complication mineure et transitoire qu'est la ptose palpébrale par atteinte du muscle releveur de la paupière. L'absence de complication majeure est probablement liée à l'exérèse de la portion nécrotique créée par la cryothérapie limitant ainsi l'œdème cérébral.
Le suivi global était de 30 mois [IQR 22.25-47.5] et le suivi post cryothérapie de 11 mois[IQR 8.5-15.75]. La médiane de survie sans progression était de 7.5 mois [IQR 3.75-9.75] et le taux de survie sans progression à 6 mois de 50%. La médiane de survie post cryothérapie était de 9 mois [IQR 7.5-15.25] et le taux à 6 mois de 80%. La médiane de survie globale était de 22.5 mois [IQR 21.75-30].

Chapitre 5 : Impact loco-régional de la cryothérapie cérébrale

Suite à l'étude clinique précédente portant sur l'impact sur la survie de la cryothérapie, nous avons réalisé une analyse du suivi par IRM chez ces 6 patients. L'objectif principal était d'analyser les modifications de signal sur l'IRM pondérée avec injection de gadolinium et sur les séquences de perfusion. Les objectifs secondaires étaient d'analyser les potentielles complications visualisées sur les séquences de diffusion (DWI), de susceptibilité magnétique (SWI) et FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery). Une prise de contrasté était observée pour tous les patients entre le premier et le 6ème mois alors que l'IRM postopératoire immédiat montrait l'absence de prise de contraste. Le volume de la prise de contraste était de 9.6 cm^3 (1.52-23.55 cm^3). Le rCBV était inférieur à 2 pour tous les patients et la courbe de perfusion était en faveur d'une rupture de la BHE et non d'une néo-vascularisation. Tous les 6 patients présentaient une probable rupture de la BHE dans un délai moyen de 2.83 mois, confirmée par les résultats de l'IRM avec injection de produit de contraste et par la séquence de perfusion. La cryothérapie pourrait faire partie des thérapies comme la thermothérapie et représenter une des méthodes pour contourner la BHE. Cette ouverture potentielle de la BHE pourrait s'expliquer par les conséquences mécaniques de la cryothérapie : lésion cellulaire par rupture membranaire entraînant la mort cellulaire et lésion vasculaire avec l'apparition de micro-thrombus intervenant également dans la mort cellulaire.

COMMUNICATIONS

- **2016** : FTMS Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg. Existe-t-il une place de la cryothérapie dans l'oncologie cérébrale
- **2019** : NENO (Neuro-oncologie Grand Est) à Namur. Conférence invitée Brain cryotherapy
- **2020** : Société Française de Neurochirurgie Saint Malo : Brain cryotherapy

PUBLICATIONS

- **Cebula H**., Noel G, Garnon J, Todeschi J, Burckel H, De Mathelin M, Gangi A, Proust F. The cryo-immunologic effect : a therapeutic advance in the treatment og glioblastomas? Neurochirurgie 2020; Dec; 66(6):455-460
- **Cebula H.,** Garnon J., Todeschi J., Noel G., Lhermitte B., Mallereau C.H., Chibbaro S., Burckel H., Schott R., Demathelin M., Gangi A., Proust F., Interventional Magnetic Resonance Imaging-Guided Cryotherapy combined with microsurgery for recurrent glioblastomas: an innovative treatment? *Submitted*
- Mallereau C.H., Baloglu S., Chibbaro S., Noblet V., Todeschi J., Noel G., Gangi A., De Mathelin M., Proust F., **Cebula H.,** Does interventional magnetic resonance Imaging-Guided Brain cryotherapy cause a Blood-Brain-Barrier disruption? *Submitted*
- Gangi A, **Cebula H**, Cazzato RL, Ramamurthy N, Garnon J, Debry C, Proust F. "Keeping a cool Head": Percutaneous Imaging-Guided Cryo-ablation as Salvage Therapy for Recurrent Glioblastoma and Head and Neck Tumours; Cardiovasc Intervent Radiol. 2020 Feb;43(2):172-175
- LeFèvre C, Lhermitte B, Ahle G, Chambrelant I, **Cebula H**, Antoni D, Keller A, Schott R, Thiery A, Constant JM, Noel G. Pseudoprogression versus true progression in glioblastoma patients: A multiapproach literature review: Part 1-Molecular, morphological and clinical features. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jan; 157:103188
- Lefèvre C, Constant JM, Chambrelant I, Antoni D, Bund C, Leroy-Freschini B, Schott R, **Cebula H**, Noel G, Pseudoprogression versus true progression in glioblastoma patients: A multiapproach literature review: Part 2- Radiological features and metric markers, Crit Rev Oncol Hemato 2021 Jan 27; 159:103230