E-Mem Acad Natle Chir. 2018;17(2):001.

L'ouverture temporaire de la barrière hémato-encéphalique par ultrasons - De l'idée au lit du malade : un défi d'équipe

Ultrasound induced Blood Brain Barrier Opening

Alexandre Carpentier

Service de neurochirurgie - Hôpital de la Pitié Salpêtrière - AP-HP Sorbonne Université.
Équipe de Recherche CarThera - Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière.

Résumé

La barrière hémato encéphalique constitue un frein à la pénétration des médicaments dans le parenchyme cérébral. Les ultrasons pulsés constituent un espoir majeur récent (depuis 2014) en neurosciences cliniques puisqu'ils sont capables de perméabiliser temporairement la Barriere Hémato encéphalique sans toxicité. Actuellement en phase d'essais cliniques sur des glioblastomes en récidive au Canada (avec un système ultrasonore externe) et en France (avec un système ultrasonore implanté), les indications futures pourraient concerner de multiples autres pathologies cérébrales y compris neurodégénératives.

Mots clés

- Barrière hémato-encéphalique
- Ultrason
- Tumeur cérébrale
- Administration de médicaments

Abstract

The Blood Brain Barrier impeach drug penetration in the brain parenchyma. Pulsed ultrasound represents a recent major hope (since 2014) in clinical neurosciences because they can transiently open the blood brain barrier without toxicity. Actually, in clinical trials on recurrent glioblastomas in Canada (with an external ultrasound device) and in France (with an implanted ultrasound device), futures indications may concern multiple other neurological diseases including neurodegenerative ones.

Keywords

- Blood brain barrier
- Ultrasound
- Brain tumor
- Drug delivery

Correspondance

Alexandre Carpentier
Service de neurochirurgie - Hôpital de La Pitié Salpêtrière - 47/83 Bd de l'Hôpital 75013 Paris.
Tel : 01 42 16 34 30 - E-mail : alexandre.carpentier@aphp.fr

Les vaisseaux du cerveau sont particulièrement étanches ne laissant passer quasiment aucun médicament. Ceci explique en partie nos difficultés à traiter les pathologies cérébrales. En neuro-oncologie par exemple, seulement deux molécules (Temozolomide et Nitrosourés) arrivent à pénétrer raisonnablement dans le parenchyme cérébral (rapport cerveau/sang à 20 %), mais le reste des chimiothérapies disponibles ne pénètre qu'à moins de 5 % (Drean 2016), voire pas du tout pour les nouvelles immunothérapies (0.1 %). C'est ce qu'on appelle la barrière hémato-encéphalique. Elle est à la fois mécanique mais aussi métabolique, avec des récepteurs et des pompes efflux qui refoulent vers la circulation toute molécule qui serait rentrée par inadvertance (W. Pardridge, 1977).

Nombreux sont les équipes et laboratoires pharmaceutiques qui essayent de développer des nouvelles molécules pour « tromper » ces récepteurs et pompes efflux. Belle ingénierie chimique qui fonctionne quelquefois lors de la première injection, mais se heurtant au génie naturel des cellules endothéliales qui ne se laisseront pas tromper une deuxième fois : la voie de signalisation intracellulaire se bloquera, si bien que la deuxième injection de médicament devient moins efficace que la première. Depuis des décennies, des techniques multiples et variées ont été essayées pour pouvoir s'affranchir de cette barrière hémato-encéphalique, mais malheureusement sans efficacité ou avec une trop forte toxicité.

En 2001, des ingénieurs acousticiens canadiens (K. Hynynen 2001), ont mis au point une technique utilisant un émetteur d'ultrasons focalisant capable de faire vibrer des liposomes gazeux (agents de contraste ultrasonores injecté par voie veineuse) à l'intérieur des vaisseaux capillaires. La vibration intra vasculaire viscoélastique de ces microbulles va engendrer une rupture transitoire de la barrière hémato-encéphalique pendant les six heures qui suivront l'émission ultrasonore. Les médicaments peuvent enfin rentrer dans le parenchyme cérébral, et de façon significative et une bonne tolérance chez l'animal. Un grand pas venait d'être franchi.

1634-0647 © 2018 Académie Nationale de Chirurgie.
Tous droits réservés. DOI : 10.26299/3kjw-t116/emem.2018.2.001

Cependant un problème majeur allait survenir : Si la technique fonctionne chez l'animal, elle ne fonctionne pas chez l'homme ! Et la cause est majeure : L'os crânien absorbe les ultrasons à 95 %, les diffracte, et les désorganise (défocalise) ! Sur le petit animal dont le crane est aussi fin qu'un voile translucide, les ultrasons le traversent sans être atténués. La technique fonctionne bien. Par contre chez l'homme, l'os crânien d'une épaisseur de 5 à 15mm rend impossible la traversée des ultrasons avec 95 % de l'énergie accumulée dans l'os. Le transfert de la technique à l'homme s'est donc heurté à un ce problème physique majeur. Comment délivrer des ultrasons dans le cerveau alors que la boîte crânienne s'y oppose ! Les physiciens tenteront de relever ce challenge, en mettant au point un casque de 1000 émetteurs ultrasonores convergents et en utilisant le concept extraordinaire de Mathias FINK : le retournement temporel des ondes acoustiques. Le crane est rasé car les cheveux sont aussi les ennemis des ultrasons. La tête est immobilisée par un cadre de stéréotaxie, mais aussi refroidie car autant de puissance acoustique absorbée engendrerait une élévation de température du cuir chevelu jusqu'à sa nécrose. Et comme l'os crânien est irrégulier, la désorganisation des ondes doit être vérifiée par IRM. Technique lourde, chronophage (5h), et dispendieuse mais qui trouvera sa pleine justification pour des pathologies du centre du cerveau (i.e. thérapie génique pour la maladie de Parkinson…), dans des zones précises et profondes où tous les émetteurs peuvent converger efficacement. Le casque d'Insightec est aujourd'hui à un stade bien avancé avec plusieurs essais cliniques concluant, non sur l'ouverture de la BHE, mais sur des nécroses (thalamiques, tumorales partielles, parkinson...) car les ultrasons émis en continuent chauffent jusqu'à coaguler les tissus. Pour l'ouverture de la BHE, la technique est aujourd'hui à l'essai, offrant de petites zones d'ouverture de BHE et en profondeur, si bien qu'elle semble difficilement applicable en routine clinique pour les pathologies cérébrales superficielles et diffuses telles que les tumeurs gliales, les métastases, la maladie d'Alzheimer, ….

Et pourtant, une solution va surgir !!! Elle viendra des chirurgiens… Ils opèrent quotidiennement des tumeurs cérébrales. Mais opérer, c'est franchir l'os crânien ! Si le chirurgien y arrive, pourquoi n'emmène-t-il pas avec lui les fameux ultrasons ? Puisque les ultrasons sont absorbés par l'os, pourquoi ne pas implanter les émetteurs ultrasonores dans un trou de trépan, avant de refermer la peau du malade en fin d'une chirurgie tumorale ? Ainsi, il n'y a plus d'os entre l'émetteur et le cerveau. Juste une dure-mère qui bien agréablement n'atténue pas les ultrasons. Plus besoin de fixer la tête du patient, plus besoin de lui raser les cheveux. Plus besoin de surveillance IRM puisque la pression acoustique délivrée dans le cerveau sera pure et sans filtre. Sa puissance n'excédera pas celle d'un échographe imageur normal. En quatre minutes seulement, la technique est faisable.

Certes, il faut implanter un dispositif… seuls les chirurgiens peuvent oser imaginer cela ! Les autres sont pris d'inquiétude ! Parce qu'ils imaginent l'Avenir de la médecine en total non invasivité. Le pacemaker est un exemple probant depuis des années ! Dans 20 ans, nous serons implantés de toute part pour surveiller notre glycémie, notre tension artérielle, notre hémostase sous anticoagulant, nos marqueurs tumoraux intra vasculaires…. Et tout cela dans une éthique irréprochable : la médecine préventive, fort loin de l'homme augmenté.

A la Pitié-Salpêtrière, nous avons donc commencé à implanter des puces ultrasonores dans les habituels trous de trépan faits à l'occasion d'une biopsie, ou d'une exérèse tumorale. Avant cela, nous avons développé cette puce (dénommée SonoCloud) et réalisé toute la recherche fondamentale pré clinique sur les lapins (Beccaria 2013), chiens puis primates. Était-ce sécuritaire ? Oui en PET, oui en EEG, oui en potentiels évoqués, oui en histologie… (Horodykid 2016) Grace à cette puce (fig 1), la concentration de la drogue dans le cerveau est augmentée d'un facteur 7, puisque l'émission d'ultrasons a préalablement perméabilisé temporairement la barrière hémato-encéphalique (Beccaria 2016, Goldwirt 2016). Une telle perméabilisation serait certainement dangereuse pour le cerveau si elle était chronique, mais ici, notre action est temporaire. Temporaire pendant 6h, correspondant à la durée de pic sanguin d'une perfusion de chimiothérapie. Grace à cette puce, les souris implantées de tumeurs cérébrales humaines avaient des survies prolongées. Donc nous avions réussi à prouver, grâce aux études précliniques dans mon laboratoire, que c'était faisable, rapide, temporaire, sécuritaire et que l'ouverture était bien bénéfique chez les souris malades.

Fort de ces résultats en laboratoire, le transfert de cette innovation sur nos malades allait pouvoir commencer, notamment sur les glioblastomes, maladie dramatique qui emporte les patients en dix-huit mois. Il fallait donc monter une étude de phase 1/2a. Et c'est là que des nouveaux challenges se présentent. Les challenges du marquage CE qui nous concernent moins mais auxquels il faut être sensibles. Il faut produire ces dispositifs donc mettre en place une petite unité de production avec une vingtaine de normes françaises et européennes draconiennes, et une vérification par des entreprises certifiées indépendantes, comme Derka etc. …. C'est là que vous comprenez assez vite que la production des puces et le respect de ces normes coûtent trois fois le prix de la recherche fondamentale. La start-up est là pour cela. Car pas de raison que ce soit l'ANR ou autre PHRC qui soit le financeur de ces étapes réglementaires. Quant à la grosse industrie, elle ne s'intéresse logiquement plus à ces étapes précoces qui risquent d'entacher leur image en cas d'effets secondaires sur les patients. Puis, il faut passer par l'approbation d'un Comité Scientifique Indépendant, de l'unité de recherche clinique, du comité d'éthique, et enfin l'ANSM.

Ces étapes franchies, le premier malade va pouvoir être implanté. Implanté de la puce lors d'un geste chirurgical pour récidive de glioblastome. La peau est refermée sur la puce, le patient sort à domicile, et au dixième jour il reviendra pour sa première cure de chimiothérapie post-opératoire. Avant l'injection intraveineuse de chimiothérapie, on activera les ultrasons pendant quatre minutes, puis on vérifiera en IRM que la barrière hémato encéphalique s'est bien ouverte. Sur l'IRM, on voit une trace blanche de gadolinium, qui normalement ne rentre pas dans le cerveau (fig 2). L'ouverture est bien effective. La chimiothérapie peut alors commencer, et le patient regagnera son domicile 3h après. Après 25 patients, et 85 séances d'ultrasons, nous savons que la technique est parfaitement tolérée chez l'homme et que nous avons des signes d'efficacité avec une survie allongée. (Carpentier 2016) La tumeur ne progresse plus dans le champ acoustique. Dès septembre prochain, nous allons augmenter le nombre d'émetteurs avec du multiplexage et des supraconducteurs pour être totalement IRM compatible. Le but est d'avoir un rayon d'action plus large afin de gagner encore en maîtrise tumorale, en survie.

1634-0647 © 2018 Académie Nationale de Chirurgie.
Tous droits réservés. DOI : 10.26299/3kjw-t116/emem.2018.2.001

Voilà l'histoire d'un développement heureux bien que difficile puisque l'innovation concerne un dispositif thérapeutique, implantable, cérébral, actif et interférant avec un médicament. Donc toute la complexité réglementaire à la fois du dispositif médical implantable, mais aussi du médicament. En fait, tout ceci est l'histoire d'une équipe montée progressivement dans sa pluridisciplinarité : académique (chirurgien, chercheurs), et entrepreneuriale (physiciens acousticiens, informaticiens, ingénieur réglementaire, managers, sous-traitants, technicien de production). Ensuite, le projet revient vers l'académique au moment de l'essai clinique car c'est l'Assistance Publique qui symboliquement porte l'essai clinique. Enfin, le projet prend son envol, avec la mise en place d'un essai multicentrique, et la problématique de la Food and Drug Administration, sans oublier les coûts importants de la recherche clinique aux USA. La France reste un centre d'essais cliniques pilotes actuellement débutés sur d'autres pathologies : métastases cérébrales à St Louis, tumeurs cérébrales de l'enfant à Necker et Institut Gustave Roussy, et maladie d'Alzheimer à la Pitié-Salpêtrière.

Références

1. Pardridge WM, Oldendorf WH. Transport of metabolic substrates through the blood-brain barrier. J Neurochem. 1977;28:5-12.
2. Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, Jolesz FA. Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits. Radiology. 2001;220:640-6.
3. Opening of the blood-brain barrier with an unfocused ultrasound device in rabbits. Beccaria K, Canney M, Goldwirt L, Fernandez C, et al. Journal of Neurosurgery, 2013;119:887-98.
4. K, Canney M et al. Ultrasound-Induced Opening of the Blood-Brain Barrier to Enhance Temozolomide and Irinotecan Delivery: An experimental Study in Rabbits Beccaria. Journal of Neurosurgery 2016;124:1602-10.
5. Horodyckid C, Canney M, Vignot A, Boisgard R, Adam C, Willer JC, Lafon C, Chapelon JY, Carpentier A. Safe long-term repeated disruption of the blood-brain barrier using an implantable ultrasound device: a multiparametric study in primate. Journal of Neurosurgery 2016;10:1-11.
6. Goldwirt L, Canney M et al. Enhanced brain distribution of carboplatin in a primate model after blood-brain barrier disruption using an implantable ultrasound device. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2016;77:211-6.
7. Carpentier A, Canney M, Vignot A, Reina V, Beccaria K, Horodyckid C et al. Clinical Trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound. Science Trans. Med. 2016,15;8.
8. Drean A, Goldwirt L, Verreault M, Canney M, Schmitt C, Guehennec J, Delattre JY, Carpentier A, Idbaih A. Blood-brain barrier, cytotoxic chemotherapies and glioblastome. Expert Rev Neurother 2016;4:1-16.

1634-0647 © 2018 Académie Nationale de Chirurgie.
Tous droits réservés. DOI : 10.26299/3kjw-t116/emem.2018.2.001