

L'IMAGE DU MOIS

L'Acide 5-Amino-Lévulinique (5-ALA) dans le traitement des tumeurs cérébrales malignes

O. LUCKERS (1), S. JAMES (1), K. GHASSEMPOUR (1), A. MAERTENS DE NOORDHOUT (2), J.D. BORN (1)

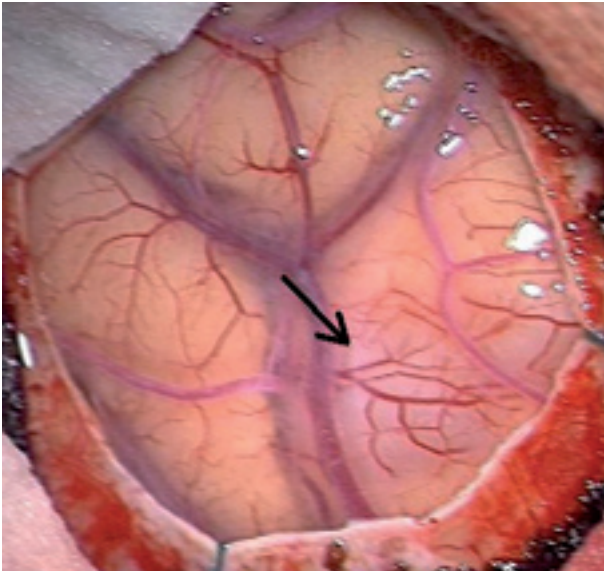


Figure 1. Cortex cérébral en région rolandique sous microscope en lumière conventionnelle. Une plage légèrement moins vascularisée fait suspecter la présence d'une lésion tumorale (--->).

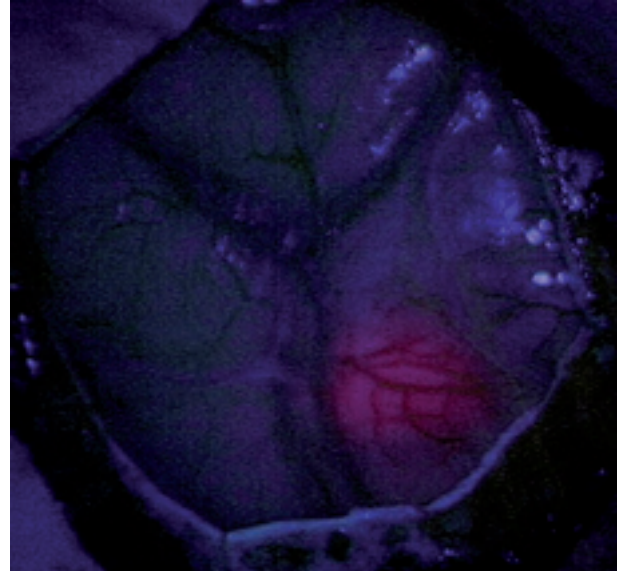


Figure 2. La même région corticale avec injection via le microscope d'un rayonnement UV visualisant clairement les limites tumorales (fluorescence de la protoporphyrine IX).

L'acide 5 Amino-Lévulinique (5-ALA) est un moyen technique pour visualiser un tissu tumoral et de le différencier du tissu sain durant une intervention d'ablation tumorale.

En neurochirurgie, il est employé lors de la résection des tumeurs gliales de haut grade, et peut-être dans le futur, pour d'autres tumeurs malignes. Il utilise la fluorescence induite par un dérivé de la porphyrine synthétisé par les cellules tumorales après administration par voie orale d'un précurseur.

Cette propriété est connue depuis plusieurs années et son utilisation neurochirurgicale fait l'objet d'une validation par des études multicentriques. Le cas présenté est une démonstration de l'efficacité de cette technique. Celle-ci se développe actuellement grâce à la disponibilité d'un nouveau microscope opératoire équipé d'une source de lumière ultraviolette permettant d'exploiter ces propriétés biologiques des tumeurs malignes, cette fois au niveau cérébral.

HISTOIRE CLINIQUE

Un homme de 65 ans est admis pour une parésie sévère de la main et de l'avant-bras droit

évoluant depuis peu de temps. Le reste de l'examen neurologique est normal. Dans les antécédents, on retrouve une poliomyélite au membre inférieur droit à l'âge de 6 ans.

Le bilan neuroradiologique met en évidence une tumeur située dans la région rolandique gauche avec oedème périphérique. Un traitement par corticoïdes entraîne la régression rapide du déficit moteur. Le bilan d'extension, à la recherche d'une néoplasie primitive, est négatif.

Une sanction chirurgicale est décidée. Elle est réalisée avec l'aide de la neuronavigation, des potentiels évoqués moteurs corticaux et de la fluorescence (5-ALA). Cette dernière (Fig. 1, 2) permet d'individualiser parfaitement le processus tumoral au niveau cortical. L'exérèse est macroscopiquement complète avec absence de déficit postopératoire. L'examen anatomopathologique apporte le diagnostic de glioblastome.

DISCUSSION

La chirurgie des lésions développées en région rolandique présente des risques fonctionnels importants. Depuis plusieurs années, nous avons développé une méthodologie autorisant des approches sulcales ou corticales à la fois anatomiques et fonctionnelles, réduisant ainsi les risques de déficits moteurs postopératoires (1).

(1) Service de Neurochirurgie, CHR Citadelle, Liège.

(2) Service de Neurologie, CHR Citadelle, Liège.

Cependant, les tumeurs primitives malignes du cerveau, telles que les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes, conservent un très mauvais pronostic malgré les différents traitements complémentaires disponibles aujourd'hui. Ces résultats médiocres pourraient, du moins en partie, provenir des difficultés que rencontre le neurochirurgien à visualiser les limites du processus tumoral par rapport au tissu sain (3, 4). La neuronavigation a certes permis de préciser les structures anatomiques et ainsi faciliter le repérage lésionnel. Malheureusement, durant le geste chirurgical, les pertes liquidiennes et l'exérèse tumorale font rapidement perdre les contours lésionnels définis sur base d'une résonance magnétique nucléaire effectuée la veille de l'intervention.

En zone fonctionnelle motrice, les potentiels évoqués corticaux permettent de repérer avec précision le cortex moteur à éviter et ainsi de choisir la voie d'abord la plus sécurisante. Ces deux techniques, anatomique et fonctionnelle, vont guider le geste chirurgical qui restera cependant, dans bon nombre de cas, limité par l'impossibilité de dissocier visuellement la tumeur du tissu sain.

Lors de l'exérèse de tumeurs primitives malignes du cerveau, l'utilisation de la 5-ALA permet, aujourd'hui, d'améliorer la détection du tissu pathologique (5). Cette technique est basée sur la fluorescence produite par la protoporphyrine IX lorsqu'elle est activée par un rayonnement UV de 400 nm de longueur d'onde (6). La 5-ALA a la propriété de se fixer spécifiquement dans les tissus cancéreux. Notre nouveau microscope opératoire, autorisant le passage rapide d'une illumination conventionnelle à une vision sous rayonnement UV, offre ainsi, en temps réel, la possibilité de mieux délimiter les limites tumorales. Couplée à la neuronavigation, la perte des contours tumoraux est ainsi corrigée sans autre appareillage qu'une lumière spécifique.

En pratique, il suffit, trois heures avant l'intervention, d'administrer au patient, par voie orale, 20 mg/kg de 5-ALA. Au sein des cellules tumorales, cette substance se métabolise en protoporphyrine IX. Cette dernière, en rayonnement UV, fournit une fluorescence qui varie du rose

au rouge. Les précautions d'emploi se limitent à éviter toute exposition solaire durant 24 heures. Son usage est bien évidemment contre-indiqué chez les patients souffrant de porphyrie.

Des études montrent le bénéfice obtenu avec cette substance (7,8). L'amélioration de la survie est à corrélérer avec l'obtention d'une meilleure résection tumorale.

La neurochirurgie pratiquée dans ces nouvelles conditions techniques, associée aux récents progrès enregistrés dans le domaine de la chimiothérapie des tumeurs cérébrales, offre à nos patients un espoir supplémentaire dans le traitement de ces tumeurs cérébrales malignes au pronostic si sombre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Born JD, Maertens de Noordhout A, Hans P, Otto B.— Chirurgie de la région rolandique guidée par le repérage per-opératoire du cortex moteur primaire et la neuro-navigation. *Bull Mem Acad R Belg*, 1997, **152**, 196-203.
2. Ammirati M, Vick N, Liao Y, et al.— Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery*, 1987, **21**, 201-206.
3. Nitta T, Sato K.— Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer*, 1995, **75**, 2727-2731.
4. Kabuto M, Kabuto T, Kobayashi H, et al.— Experimental and clinical study of glioma surgery using fluorescent imaging by a surgical microscope after fluorescein administration. *Neurol Res*, 1997, **19**, 9-16.
5. Stummer W, Stocker S, Wagner S, et al.— Intraoperative detection of malignant glioma by 5-ALA-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurg*, 1998, **42**, 518-526.
6. Bagdonas S, Ma LW, Iani V et al.— Phototransformations of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in vitro: a spectroscopic study. *Photochem Photobiol*, 2000, **72**, 186-192.
7. Stummer W, Novotny A, Stepp H, et al.— Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*, 2000, **93**, 1003-1013.
8. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al.— Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncology*, 2006, **7**, 392-401.