

Formulations pour le traitement local de tumeurs solides par hyperthermie à médiation magnétique

Soutenance publique de thèse pour obtenir le diplôme d'état
de Docteur en Pharmacie

Par

M. LE RENARD Pol-Edern

Né à Thionville, le 19/04/1977

Jury: Prof. Maincent P,

Dr Diab R,

Prof Béné MC,

Dr Jordan O.

Hyperthermie en clinique

TRAITEMENT ANTINEOPLASIQUE ADJUVANT

Principe actif: Chaleur

Dosage/Posologie: dépend de la température et la durée / répétition

Indications: en combinaison avec:

- **Radiothérapie-Curiethérapie**
- **Photochimiothérapie**
- **Chimiothérapie**
- **Chirurgie et perfusion post opératoire**
- **Immunothérapie**

Précautions d'emploi: suivi rigoureux de la température (thermométrie), attention à la séquence avec les traitements combinés

ATU: Réservé à l'usage hospitalier par équipe de spécialistes bien entraînés

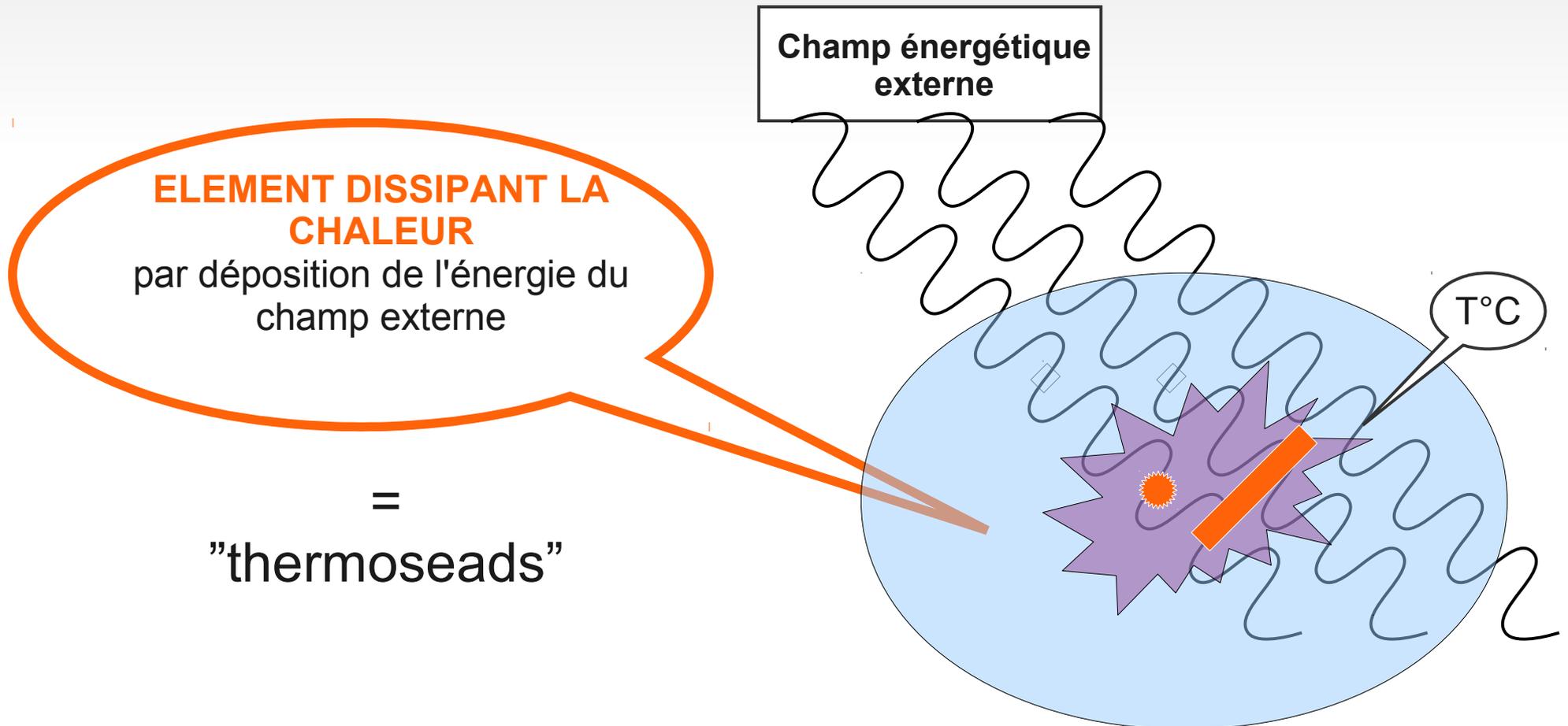
Hyperthermie en clinique

Plusieurs modalités:

- selon le volume cible
 - Hyperthermie corporelle générale
 - Hyperthermie régionale
 - Hyperthermie locale
- selon la température cible
 - **Hyperthermie douce**: $< 42^{\circ}\text{C}$, facilement mise en oeuvre
 - **Hyperthermie modérée**: $> 42^{\circ}\text{C}$, rarement atteint en clinique
 - *Thermoablation*: $46\text{-}50^{\circ}\text{C}$ en localisation très précise pour coaguler les tissus

Hyperthermie locale

Hyperthermie interstitielle par implants



Hyperthermie locale

Hyperthermie interstitielle par implants

- Barres métalliques pour RF (Mhz) ou Microondes (Ghz)
 - Microbulles d'air pour ultrasons
 - Particules d'or pour la lumière (photothérapie)

 - Implants magnétiques pour champs magnétiques alternatifs
- ↳ **HYPERTHERMIE PAR INDUCTION MAGNETIQUE**

FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES POUR L'HYPERTHERMIE INDUITE MAGNETIQUEMENT



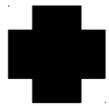
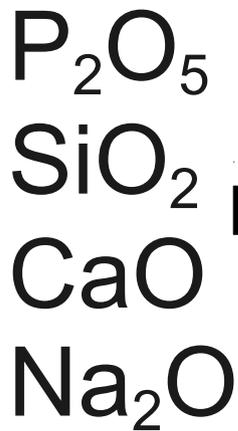
- Ferrofluides
- Verres-Céramiques
- Formulations injectables formant un dépôt
- Liposomes

Ferrofluides

- Nanoparticules d'oxide de Fer superparamagnétiques
SPIONs
 - Diamètre inférieur à 30 nm 
 - Revêtement de surface pour stabiliser la dispersion aqueuse
(Ferrucarbotran: contraste IRM)
- Importantes capacités de chauffage dans un champs magnétique alternatif:
"Hyperthermie magnétique fluide"
par injection intratumoral

Verres-Céramiques magnétiques

Ajout d'un précurseur réduit (non magnétique) qui après oxidation par température formera une ou plusieurs phases magnétiques



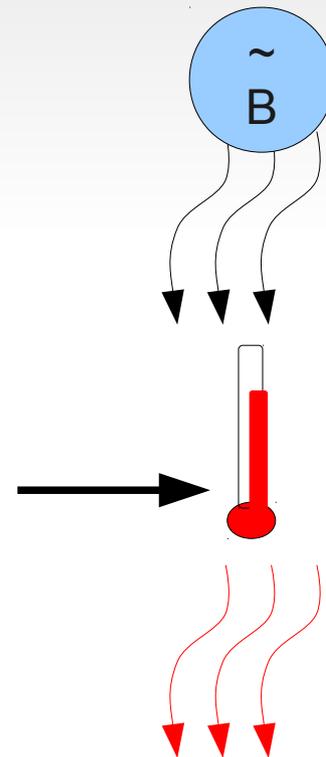
**Precurseur
phase
magnétique**
 FeO_x
généralement

moulage
cuisson



Fusion
Quenching
Recristallisation
frittage

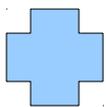
**Céramique ou verre
ferromagnétique**



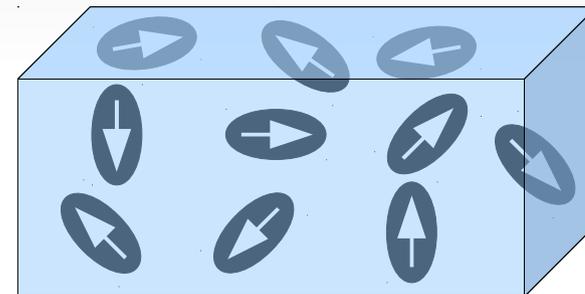
Utilisation: implant ou particules

Verres superparamagnétiques

Incorporation de SPIONS dans une matrice de silice par la chimie sol-gel de la silice



Dérivés
organiques
de silicium



Propriétés
superparamagnétiques

*Efficacité
de
chauffage*

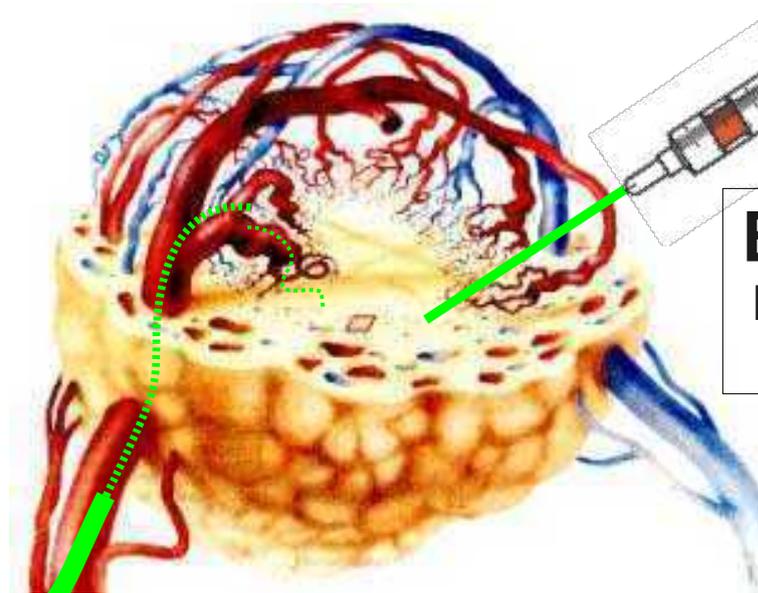
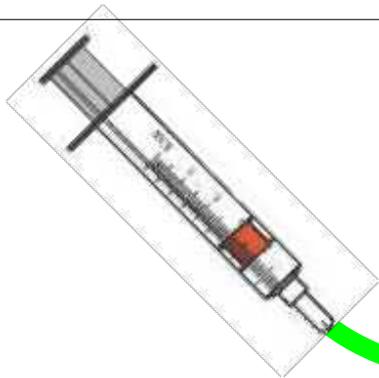


Formulations injectables formant un dépôt

1. Les microparticules
2. Les formulations de lipiodol
3. Les formulations formant un implant *in situ*

A

Injection dans l'artère afférente à la tumeur (± sélective)



B

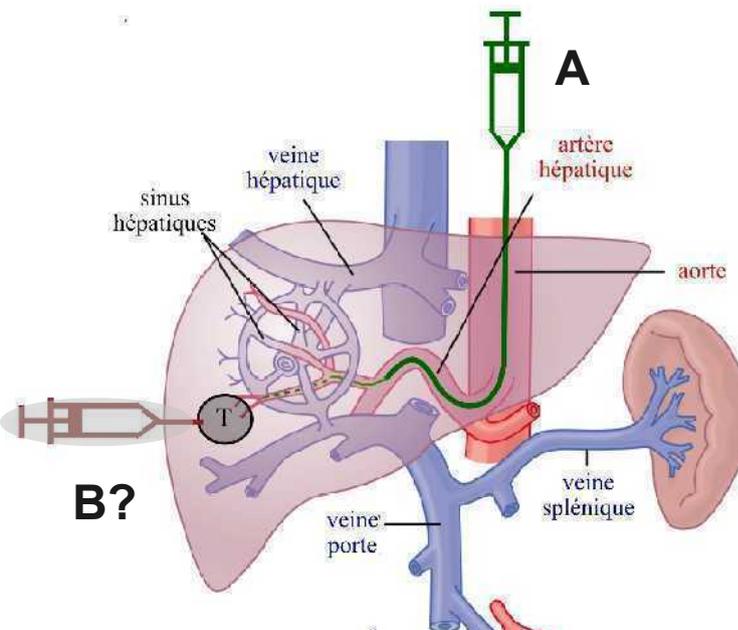
Injection intratumorale directe

Microparticules

- Diamètre [10-30 μ] pour embolisation
- Indication préf: injection intra-artérielle (A) tumeur hépatique

(cf particules amidon/dextran/gelatine pour embolisation & particules verre/ceramique radioactives pour radio/chimio-embolisation,)

Pour hyperthermie



- Particules d'amidon incorporant des SPIONs
- Particules verre/céramiques magnétiques
 - ferro/ferrimagnétiques
 - Superparamagnétiques (Silice)

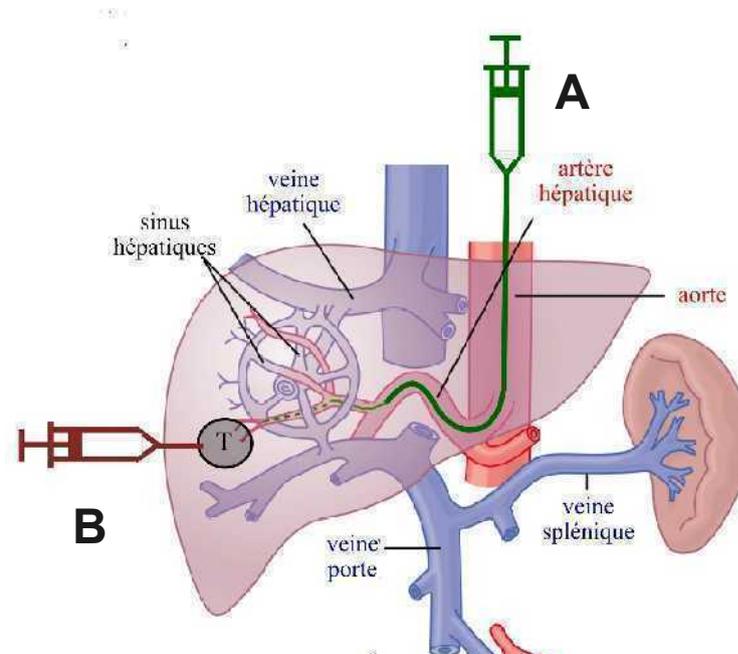


Faisabilité très bonne,
important: distribution des particules

Lipiodol

- dérivé iodés d'huile de graines de *Papaver somniferum* en émulsion (avec un agent de contraste pour rayons X)
- Indications: tumeurs hépatiques en injection intra-artérielle (A) & injection intra-tumorale directe (B)

Pour hyperthermie SPIONs voir microparticules magnétiques sont incorporées au lipiodol



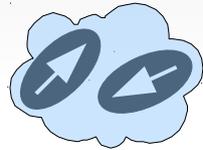
- *Faisabilité très bonne*
- *Approche A et B capacité de chauffage apparemment équivalentes*

Implants injectables

- Principe

incorporation de particules magnétiques

(microparticules de silice renfermant des SPIONs, 19%)

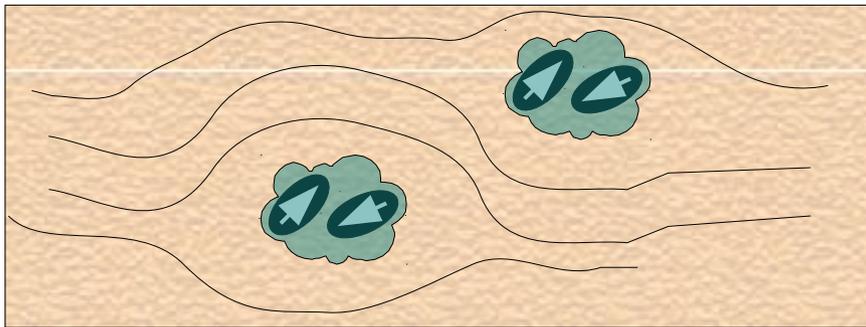


dans des formulations liquides capables de solidifier *in situ* après injection intratumorale par différents mécanismes

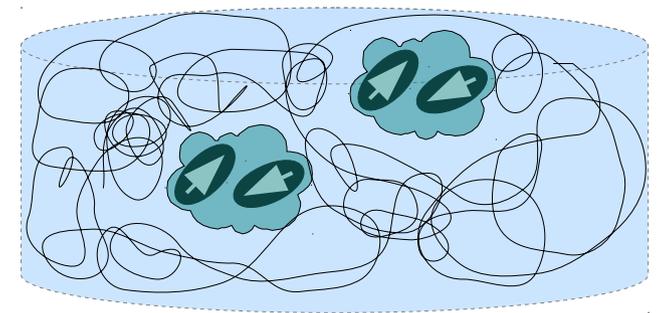
Implants injectables

- Précipitation de polymères insolubles dans l'eau (type Onyx®)

Dispersion injectable:
polymères dans un
solvant organique



Après injection:
solidification par
précipitation



Eval 8%p/v dans le DMSO 40%p/v de microparticules

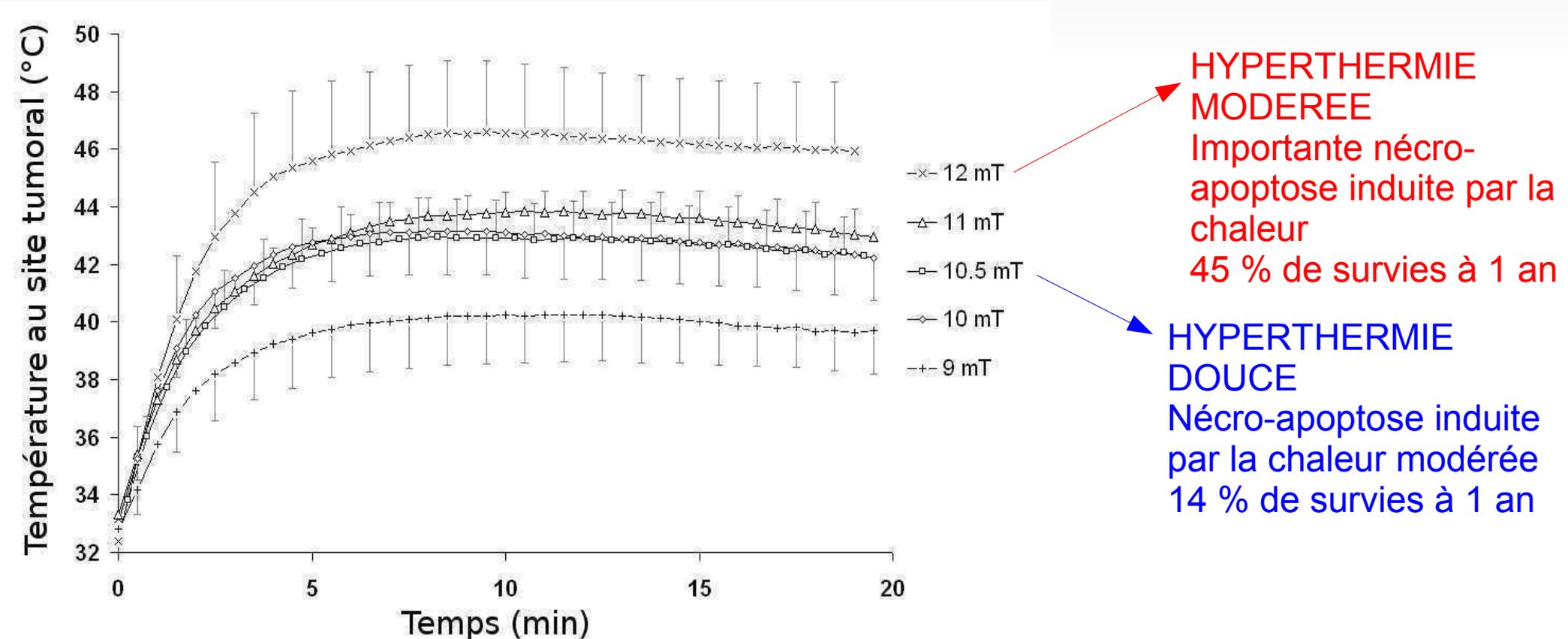
Implants injectables

- Expériences d'hyperthermie par induction magnétique *in vivo*:

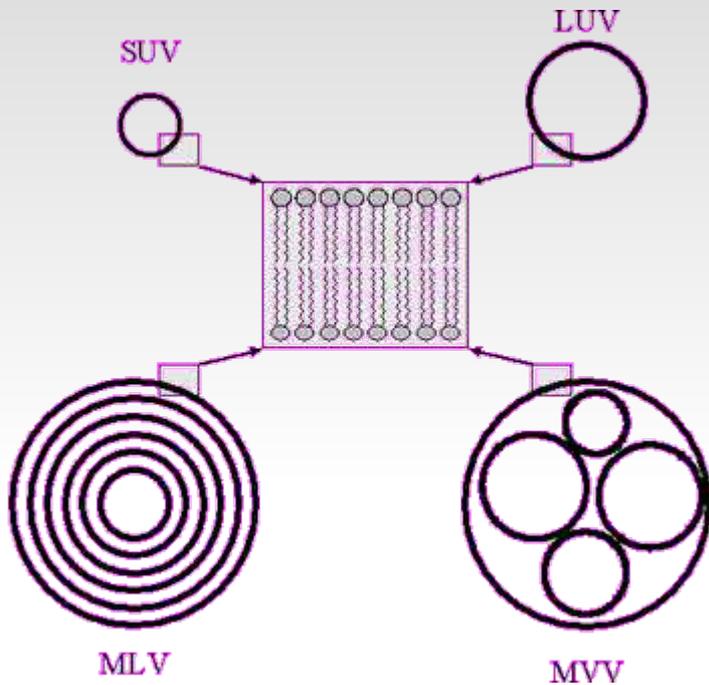
Eval 8%p/v dans le DMSO 40%p/v de microparticules

modèle: colocalcarinome sous-cutané chez la souris Swiss Nude

J1: injection intra-tumorale **J2:** induction, 141 kHz, B= [9-12 mT]



LIPOSOMES



Différents types:

- Cationiques (internalisation, macrophages)
- Anioniques (peu d'internalisation)
- Neutres (rétention lymphatique)
- PEGylés (longue demi-vie IV)
synergie avec hyperthermie au niv. membrane

MAGNETOLIPOSOMES

Incorporation de **SPIONs** dans des liposomes lors de leur préparation

(le + souvent dans le compartiment aqueux interne)

LIPOSOMES

Magnétoliposomes cationiques (modèle animal):

- **En injection intratumorale directe:**
 - bonne capacité de chauffage
 - Taux important de réponse complète si répétition injection et traitement
- Stimulation importante de la réponse immunitaire antitumorale
 - spécifique (réponse de tumeur contralaterale non traitées, protection contre la greffe),
 - ↑HLA-1

Heat Shock Proteins induites par l'hyperthermie synergie avec les liposomes pour augmenter la présentation des antigènes tumoraux et favoriser un signal "danger"

Remerciements

- Olivier JORDAN, E Doelker

F Buchegger, A Petri-Fink, H Hofmann, F Bosman,
S Leuba, D Rüffenacht, R Lortz, C Senator, JP
Rapin,

- MC Béné,

G Faure, S Gibot, F Massin

- P Maincent, R Diab

Mon père et ma mère pour leur déplacement

FIN

?