

Assistance à la neurochirurgie de l'épilepsie par la multimodalité spectroscopie de fluorescence et spectroscopie de masse SpiderMass

Contexte medical

L'épilepsie est l'un des troubles neurologiques les plus courants [Vaughan 2018] et présente l'un des taux de morbidité les plus élevés. Malgré le développement continu de nouveaux médicaments antiépileptiques, environ un tiers des patients souffrent d'épilepsie pharmacorésistante. Cette pharmacorésistance peut être longue à établir ce qui prolonge la durée pendant laquelle les patients affectés vivent avec des crises qui ont un impact négatif sur leur qualité de vie. La chirurgie de l'épilepsie peut être un traitement curatif maximisant ainsi la qualité de vie et le développement cognitif. La dysplasie corticale focale (FCD) est la principale cause d'épilepsie focale lésionnelle et est généralement résistante aux médicaments. Par conséquent, une localisation et une délimitation précises des lésions FCD sont cruciales pendant la chirurgie. L'étendue chirurgicale de la résection repose principalement sur l'examen préopératoire car l'aspect macroscopique du tissu dysplasique ne diffère pas de celui du cortex normal. Les différentes techniques peropératoires disponibles pour améliorer la qualité de l'excision (neuronavigation, échographie, IRM peropératoire et guidage par microscopie à fluorescence peropératoire) ont toutes leurs limites [Bourdillon 2019]. Dans ce contexte, de nouveaux outils peropératoires sont nécessaires pour aider le neurochirurgien à délimiter les lésions lors de l'intervention chirurgicale.

Contexte scientifique

La spectroscopie de fluorescence peropératoire a été utilisée pour le guidage chirurgical des gliomes et d'autres pathologies cérébrales et a démontré sa capacité à caractériser les tissus pathologiques [Stummer 1998, Alston 2019]. Les FCD présentent des différences métaboliques qui peuvent être détectées par la fluorescence peropératoire de la protoporphyrine IX (PpIX) induite par l'acide 5 aminolévulinique (5-ALA) [Roberts 2019]. De plus, le gliome et le FCD partagent une caractéristique commune : les mitochondries des cellules affectées présentent un déficit du complexe IV [Tenney 2014, Lloyd 2015]. La cytochrome c oxydase (CCO) est largement impliquée dans le complexe IV des mitochondries. De plus, le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) est un métabolite central, impliqué dans les réactions redox à l'intérieur des cellules. Ces deux métabolites (CCO et NAD) peuvent être imagés en peropératoire par spectroscopie optique et de fluorescence [Schaefer 2019, Bale 2016]. D'un autre côté la spectrométrie de masse (MS) est apparue depuis quelques années comme une alternative intéressante pour les analyses peropératoires. En effet, certaines sources ambiantes permettent la réalisation d'analyses in vivo en temps-réel de façon micro-invasive [Ogrinc 2021]. La spectrométrie de masse permet de collecter des données moléculaires non ciblées sur les métabolites et lipides présents dans les tissus avec une résolution spatiale de 500 µm maximum. Par ailleurs, la spectrométrie de masse, sépare les composés selon leur poids moléculaire et permet la détection de milliers de composés différents dans une même analyse ainsi que l'identification de ces composés. Ainsi, les profils moléculaires obtenus au travers des spectres MS sont spécifiques au phénotype des cellules analysés et permettrait de cibler les FCD par leur différence métaboliques. La technologie SpiderMass [Fatou 2016, Saudemont 2018, Ogrinc 2020] est particulièrement bien adaptée au contexte chirurgical puisqu'elle repose sur l'utilisation d'un laser excitant les molécules d'eau endogènes aux tissus et permettant une analyse sans contact. Le SpiderMass utilisé en combinaison avec la spectroscopie de fluorescence apportera des données moléculaires complémentaires, d'un côté non ciblées, et de l'autre ciblées, pour permettre une délimitation fine des FCD

La complémentarité entre les mesures per-opératoire (spectroscopie de fluorescence et spiderMASS) et l'IRM et l'histologie est clef. En effet la sensibilité et la spécificité de l'histologie postopératoire, ainsi que la vue 3D complète de la lésion affichée par l'IRM préopératoire sont des normes cliniques établies et pertinentes.

Objectifs scientifiques et méthodologies

Nos objectifs consistent à identifier les biomarqueurs peropératoires du FCD (spectroscopie de fluorescence et spiderMASS), de les corrélérer entre eux, et avec l'IRM préopératoire et l'analyse pathologique postopératoire.

Une étude préliminaire sur des déchets de résection de pathologies cérébrales permettra de mettre en place la méthodologie de mesure per-opératoire et la corrélation entre la spectroscopie de fluorescence et le spiderMASS.

Une étude preuve de concept sur quelques patients épileptiques pris en charge par une résection neurochirurgicale sera également menée aux Hospices Civils de Lyon. Nous identifierons les limites des FCD à l'aide de méthodes d'acquisition IRM multimodales haute résolution combinées à des stratégies de compensation des mouvements de la tête, pour améliorer la délimitation préopératoire des FCD. Ensuite, nous évaluerons les biomarqueurs du métabolisme énergétique cellulaire (NAD, GABA et glutamate) à l'intérieur du FCD avec la spectroscopie IRM préopératoire. Les mesures peropératoires (spectroscopie de fluorescence et spiderMASS) seront effectuées sur déchets de résection et corrélées à l'histologie postopératoire.

Contexte de travail

La thèse s'effectuera entre le laboratoire PRISM à Lille et CREATIS à Lyon. Une collaboration étroite avec les Hospices Civils de Lyon (Pierre Aurélien Beuriat, Neurochirurgien), l'ISC et le CERMEP à Lyon permettra de réunir l'ensemble des expertises médicales et scientifiques nécessaires à ce projet de thèse multidisciplinaire.

Profil de la personne recherchée

La personne recrutée interviendra principalement sur des aspects de traitement du signal et des données multimodales : instrumentation optique, spiderMASS et IRM, et sur la mise en place de protocoles expérimentaux multimodaux IRM/optique/spiderMASS. Les prérequis sont donc un profil ingénieur / en analyse de données avec un attrait pour la pluridisciplinarité dans le domaine médical et la translation clinique de la recherche.

Contacts

Isabelle Fournier Lab. PRISM : isabelle.fournier@univ-lille.fr

Bruno Montcel CREATIS : bruno.montcel@creatis.insa-lyon.fr

Références bibliographiques

Vaughan 2018 doi:10.3171/2018.3.JNS171722.

Bourdillon 2019 doi: 10.1016/j.neurol.2019.01.392

Alston 2019 doi: 10.1364/BOE.10.002478

Stummer 1998 doi: 10.1097/00006123-199803000-00017

Roberts 2019 doi: 10.1093/ons/opy116

Tenney 2014 doi: 10.1111/epi.12731

Lloyd 2015 doi: 10.1093/neuonc/nov020

Schaefer 2019 doi: 10.1002/cyto.a.23597

Bale 2016 doi: 10.1117/1.JBO.21.9.091307

Ogrinc 2021, doi: 10.1016/j.molmed.2021.04.001

Fatou 2026, doi: 10.1038/srep25919

Saudemont 2018, doi: 10.1016/j.ccell.2018.09.009

Ogrinc 2020, doi: 10.1038/s41596-019-0217-8