

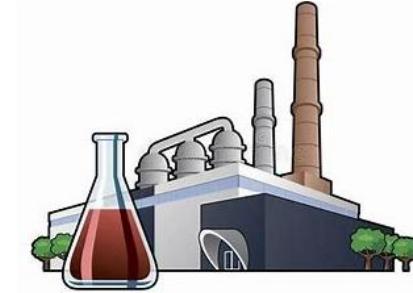
Carole THOMAS  
Denis MALAISE

---

# La recherche préclinique au LITO

ENSEMBLE, PRENONS LE CANCER DE VITESSE

---

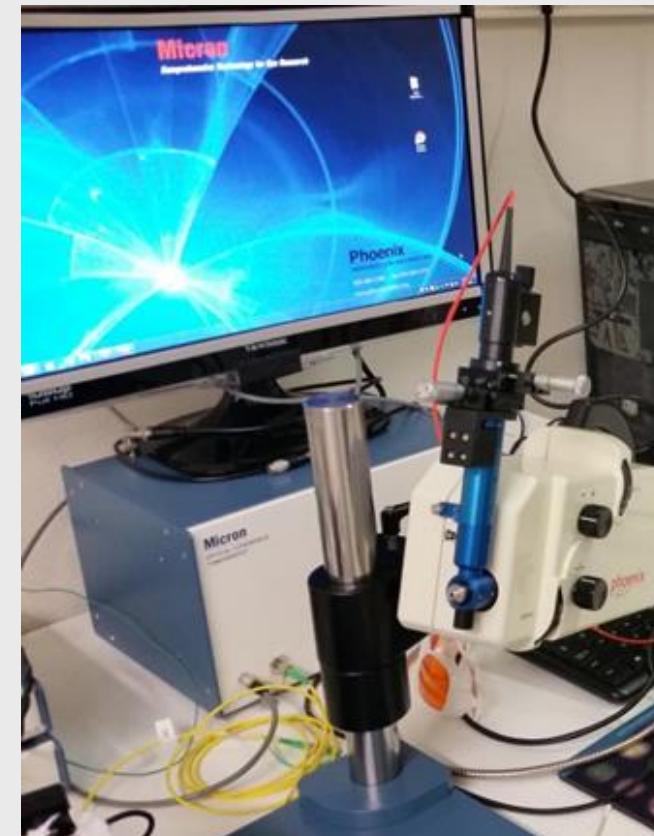


Vers un nouveau traitement clinique non mutagène du rétinoblastome

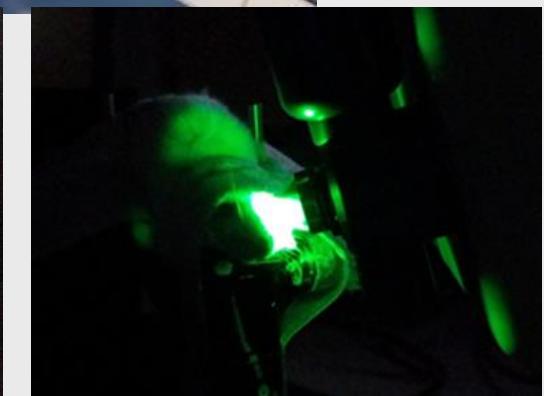
# But du projet : du laboratoire ... à la clinique

Développer un traitement local

- Au moins aussi efficace
- Non mutagène
- Pas ou peu毒ique
- Avec moins d'altération de la vision



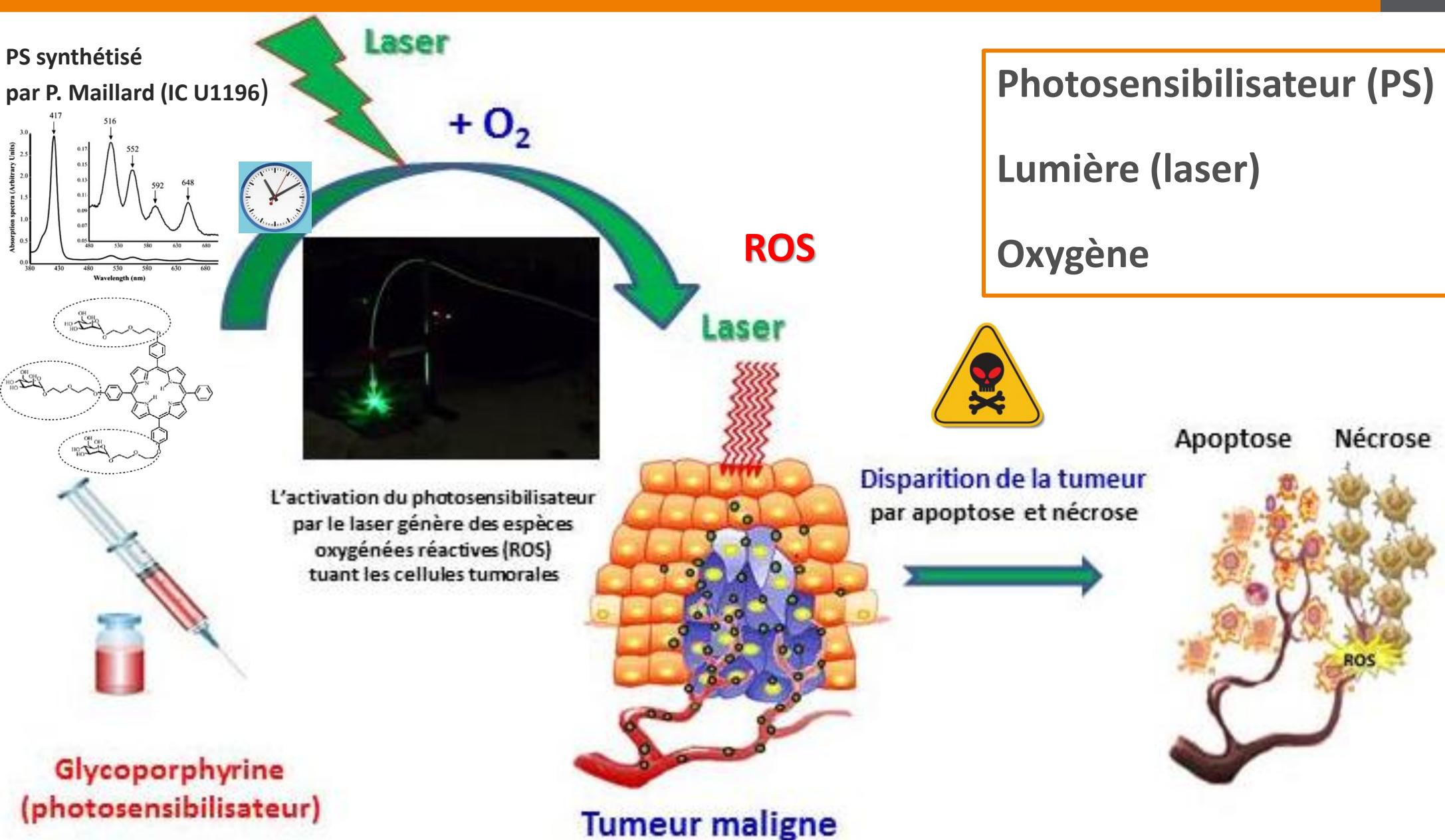
## PhotoThérapie Dynamique (PDT)



La recherche préclinique au LITO : Vers un nouveau traitement clinique non mutagène du rétinoblastome

# PhotoThérapie Dynamique (PDT)

3



La recherche préclinique au LITO : Vers un nouveau traitement clinique non mutagène du rétinoblastome

- Tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant
- Tumeur maligne de la rétine
- Atteinte uni ou bilatérale
- Rare : 1 naissance sur 15-20.000; 50-60 cas / an en France
- Survie excellente dans les pays les + favorisés
- Rechutes fréquentes et pronostic visuel réservé

## Traitements actuels

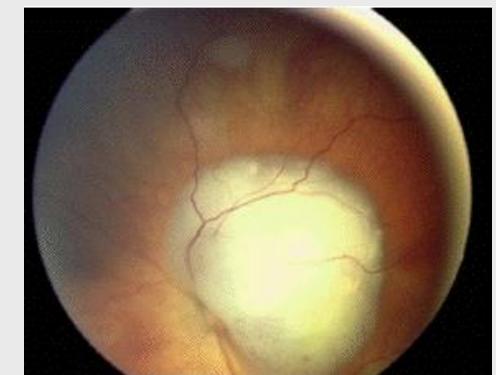
- Laser et cryothérapie
- Chimiothérapie (systémique et local)
- Selon localisation de la tumeur et sa taille : énucléation

## Problème de toxicité

- Surdité
- Mutagénèse (cancer secondaire)
- Formation d'une cicatrice qui altère la vision



Rétine saine



Rétine malade



# PDT *in vitro / in vivo*

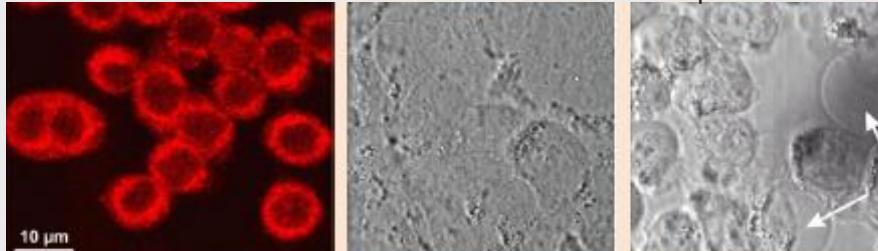
## *in vitro*

Efficace, PS localisé dans le cytosol

Pas de toxicité dans le noir

Avant

Après PDT



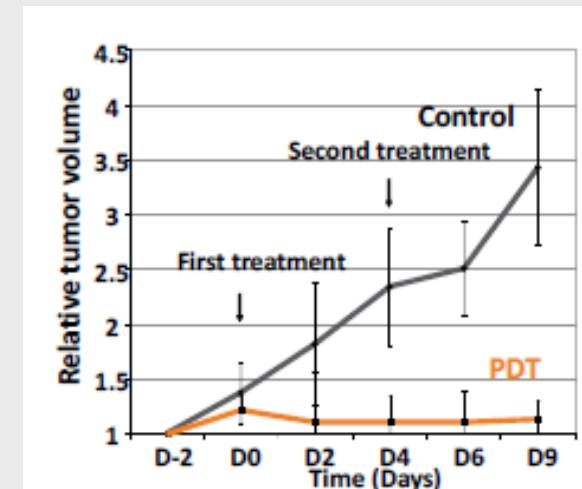
Lupu M. et al. *Handbook of Porphyrin Science*. 2017, 39, 171-356

## *in vivo*

**Efficace sur des tumeurs sous-cutanées (PDX)**

(3 lignées de rétinoblastome, une lignée de tumeur colorectale)

Dommages confirmés par IRM du proton / IRM du sodium/ Histologie



## Souris LHBetaTag : transgéniques

Biodistribution:

Concentration max du PS dans l'œil 24 - 48 H après inj

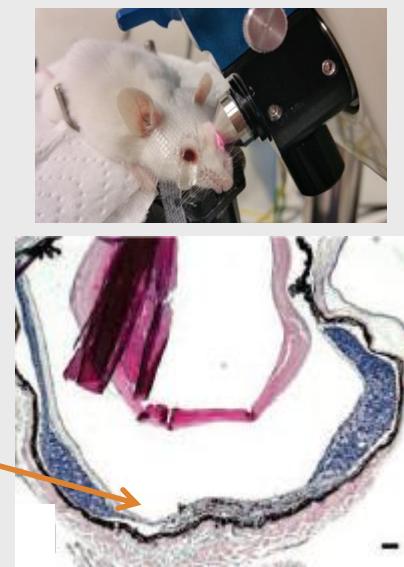
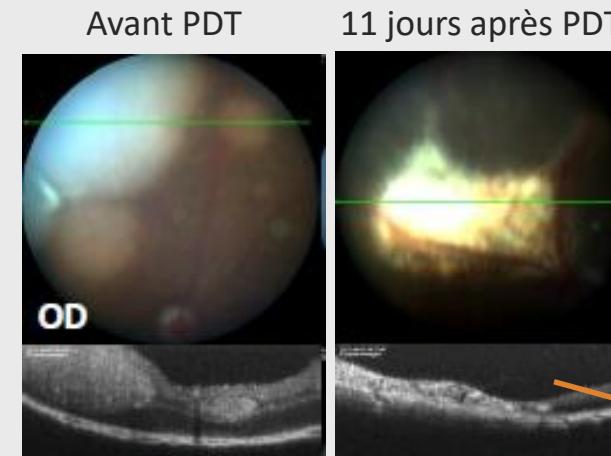
IRM avec Mn-PS / Spectroscopie de Masse

(col: Département de pharmacochimie, IC St Cloud)

**PDT efficace sur des Rb *in situ***

**Suivi par imagerie optique (MICRON IV)**

- Fond d'œil
- OCT (optical coherence tomography)

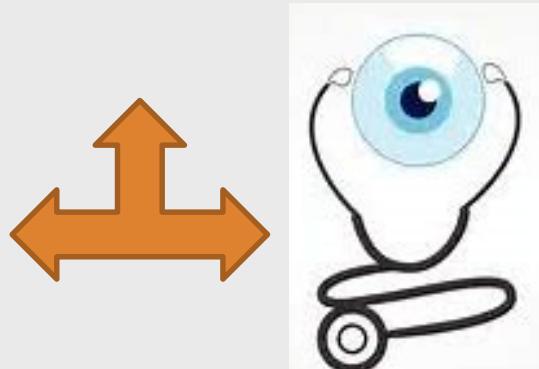
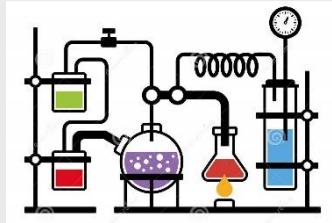


## Rats : greffe orthotopique Rb (IC- PDX Rb200)

- ✓ Mise au point de ce modèle de tumeurs *in situ*



# La recherche préclinique au LITO



**Optimiser les études précliniques pour valider l'ensemble des paramètres qui seront utilisés en clinique**



- ✓ Optimiser la formulation galénique
- ✓ Réduire au maximum de la dose de photosensibilisateur
- ✓ Evaluer les toxicités (génotoxicité, toxicité cutanée...)
- ✓ Etablir la PK avec les nouvelles formulations galéniques,
- ✓ Optimiser les paramètres laser .....

## Programmer des études cliniques

- Etude de l'ensemble des paramètres cliniques (médicaux – pratiques)
- Dossier ANSM / AMM = étude de toxicité réglementaires (BPL), soumettre une demande de statut de médicament pour maladie rare



## Institut Curie

### Ensemble Hospitalier

Pr François Doz (SIREDO: Soins, Innovation, Recherche, en oncologie de l'Enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune)  
Pr Nathalie Cassoux (Département d'oncologie chirurgicale, chirurgie ophtalmique),  
Dr Paul Fréneaux (Département d'anopathologie)

### St Cloud

### IC Valorisation U1196

Dr Olivier Madar (Radiopharmacologie)  
Jérémie Weber (DVPI)  
Philippe Maillard (Chimiste)



## Partenaires industriels

### (accord de confidentialité)

Laboratoires Synth-Innove (fabrication du photosensibilisateur)  
Drugabilis (conditionnement-formulation du photosensibilisateur)  
Quantel médical (laser clinique)  
Institut Pasteur de Lille (études réglementaires précliniques) .....

