

Unité d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (UETMIS)

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

L'ACIDE 5-AMINOLÉVULINIQUE DANS LA RÉSECTION DES GLIOMES MALINS

Préparé par
Imane Hammana
Alfons Pomp



Novembre 2020

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

Auteurs : Imane Hammana, Ph. D.
Alfons Pomp, M.D., FRCSC, FACS

Pour se renseigner sur cette publication ou sur toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Bureau 4902
1001, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 3H9
Téléphone : 514 890-8000, poste 36132
Télécopieur : 514 412-7460
Courriel : detmis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

« Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *L'acide 5-aminolévulinique dans la résection des gliomes malins*. Préparé par Imane Hammana et Alfons Pomp. Novembre 2020 ».

ISBN 978-2-89528-141-2

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
MISSION	4
RÉSUMÉ	5
EXECUTIVE SUMMARY	6
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	7
AVANT-PROPOS.....	8
1 INTRODUCTION.....	9
1.1 Options thérapeutiques	9
1.2 Rappel physiologique	9
1.3 Description de la technologie	9
1.3.1 La technique	10
1.3.2 Question de recherche	10
2 MÉTHODOLOGIE.....	11
2.1 Recherche bibliographique	11
2.2 Critères d'exclusion	11
2.3 Résultats visés	11
2.4 Grilles d'évaluation	11
3 RÉSULTATS	11
3.1 Évaluation économique	13
3.2 Directives internationales et recommandations de financement	13
3.3 La revue systématique de Senne Broekx, 2020 [46]	14
3.4 L'étude comparative d'Abdelhalim Hussein, 2020 [47]	14
3.5 Expérience du CHUM	14
4 DISCUSSION ET CONCLUSION	15
5 RÉFÉRENCES	16
ANNEXE 1 : STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	20
ANNEXE 2 : PRINCIPE DE FLUORESCENCE TUMORALE PAR ACCUMULATION DE 5-ALA [48].....	21
ANNEXE 3 : MODÈLE SCHÉMATIQUE DE L'IMPACT BUDGÉTAIRE [42].....	22
ANNEXE 4 : COÛTS MOYENS TOTAUX PAR PERSONNE ASSOCIÉS À LA RÉSECTION CHIRURGICALE [42].....	23

Tableau

Tableau 1 - Déterminants décisionnels pour le chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA HCl) - résection chirurgicale guidée des gliomes de haut grade	12
--	----

MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a pour mission de conseiller les décideurs du CHUM dans leurs choix de technologies et de modes d'intervention en santé, en basant sa méthodologie sur les données probantes, les pratiques les plus efficaces dans le domaine de la santé et l'état des connaissances actuelles. En outre, en conformité avec la mission universitaire du CHUM, elle travaille à diffuser les connaissances acquises au cours de ses évaluations, tant au sein de la communauté du CHUM qu'à l'extérieur, contribuant ainsi à l'implantation d'une culture d'évaluation et d'innovation.

En plus de s'associer aux médecins, aux pharmaciens, aux membres du personnel infirmier et aux autres professionnels du CHUM, l'UETMIS travaille de concert avec la communauté de pratique. Cette dernière est composée des unités d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé des autres centres hospitaliers universitaires, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que du Réseau universitaire intégré de santé de l'Université de Montréal (RUIS de l'UdeM).

L'UETMIS participe également au processus permanent d'amélioration continue de la performance clinique. Elle travaille de concert avec l'équipe de la gestion de l'information à élaborer des tableaux de bord permettant une évaluation critique et évolutive des secteurs d'activités cliniques. L'UETMIS propose des pistes de solution, contribuant à accroître la performance clinique par une analyse des données probantes et des lignes directrices cliniques, de même que des pratiques exemplaires. Cette démarche est réalisée en collaboration avec les gestionnaires (administratifs et cliniques).

Divulgence de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler

RÉSUMÉ

Les gliomes malins sont des tumeurs du cerveau rares; les gliomes de haut grade, ou HGG, représentent plus de 60 % de ces tumeurs et présentent un pronostic vital extrêmement mauvais. L'excision à large marge de la tumeur améliore les symptômes, la qualité de vie et la survie globale. Pour les tumeurs de grade supérieur, l'opération est généralement suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie, mais ces lésions ne sont généralement pas guérissables.

Les tumeurs de haut grade infiltrant généralement les tissus cérébraux normaux adjacents de manière diffuse, donc une résection étendue de ces tumeurs invasives peut entraîner une morbidité et une mortalité neurologiques importantes. Malgré l'optimisation de l'approche chirurgicale avec l'imagerie médicale moderne, il existe un besoin clinique évident de développer une méthode plus efficace pour la démarcation peropératoire des marges tumorales, c'est-à-dire qui présente une meilleure sensibilité et une meilleure précision. Dans cette optique, cette étude évalue l'utilité de la fluorescence exogène médiée par l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) lors de la résection guidée du gliome malin.

La résection guidée par le 5-ALA semble améliorer la délimitation de la résection du gliome de haut grade par rapport à l'opération utilisant la microscopie standard (par lumière blanche). Elle permet une meilleure identification des limites tumorales par rapport à la neuro-navigation réalisée à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique. L'amélioration de la précision des marges de résection pour les gliomes récidivants et les tumeurs cérébrales métastatiques semble inférieure à celle des lésions primaires.

L'évaluation de l'efficacité clinique et de l'innocuité du 5-ALA est cependant basée sur des preuves limitées et de faible qualité et doit donc être interprétée avec prudence.

EXECUTIVE SUMMARY

Malignant gliomas are rare tumors of the brain; glioblastomas account for more than 60 % of these tumors and have an extremely poor vital prognosis. Wide tumor excision improves symptoms, quality of life and overall survival; for higher grade tumors surgery is usually followed by radiation and chemotherapy but these lesions are usually not curable.

High grade tumors generally infiltrate adjacent normal brain tissue in a diffuse manner and extensive resection of these invasive tumors may result in significant neurologic morbidity and mortality. In spite of the optimization of the surgical approach with modern medical imaging there is a clear clinical need to develop an effective intra-operative demarcation of tumor margins with better sensitivity and specificity. This review evaluates the utility of 5 aminolevulinic acid -mediated exogenous fluorescence of protoporphyrin IX (5-ALA) guided surgery of malignant glioma.

5-ALA guided resection appears to improve the extent of high grade glioma resection when compared with surgery using standard (white light) microscopy. It permits better identification of tumor limits when compared to neuro-navigation with magnetic resonance imaging. The improvement in the precision of resection margins for recurrent gliomas and metastatic brain tumors appears to be less than with primary lesions.

The evaluation of clinical effectiveness and safety of 5-ALA is, however, based on limited and low quality evidence and should therefore be interpreted with caution. Further research with randomized controlled studies of more substantial patient populations will improve the value of future cost-effective analyses.

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

5-ALA	Acide 5-aminolévulinique
EGFR	<i>Epidermal growth factor- recepto</i>
IRMi	Imagerie par résonance magnétique guidée par image
IRM	Imagerie par résonance magnétique

AVANT-PROPOS

L'approche standard pour la prise en charge du gliome de haut grade, ou HGG, consiste en une résection à large marge de la tumeur qui préserve les zones avoisinantes. Il a été démontré que la résection tumorale maximale pouvant être effectuée sans danger améliore la prise en charge des symptômes ainsi que la qualité de vie des patients.

Il a été proposé que les techniques de fluorescence permettant de mieux localiser et de mieux délimiter ces tumeurs représentent un outil supplémentaire pour l'optimisation des résultats de l'opération ablative.

1 INTRODUCTION

Les gliomes sont des atteintes cancéreuses rares par rapport aux autres types de cancers, mais restent les tumeurs du cerveau les plus courantes. Parmi ceux-ci, 75 % sont de haut grade (HGG de type III ou IV, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé). Malheureusement, pour ce type de tumeurs très agressives, le pronostic reste mauvais, car aucun traitement curatif n'est actuellement disponible [1, 2].

En l'absence de traitement, la survie médiane des patients atteints de glioblastome est de 3 à 4 mois. Avec un traitement maximal, la survie médiane se situe entre 12 et 15 mois pour le glioblastome et entre 2 et 3 ans pour les gliomes de grade III. La survie est fortement corrélée à l'âge et diminue considérablement chez les personnes de plus de 65 ans [3-5].

1.1 Options thérapeutiques

L'approche standard consiste en une résection à large marge de la tumeur qui préserve les zones avoisinantes. Cette opération est habituellement suivie par des traitements de radiothérapie et/ou de chimiothérapie.

Il a été démontré que la résection tumorale maximale pouvant être effectuée sans danger améliore la prise en charge des symptômes, la qualité de vie, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (SG) dans les deux types de gliomes de bas grade (LGG) et le gliome de haut grade (HGG) [6]. Ce que l'on appelle la « cytoréduction maximale » permet d'éliminer les cellules cancéreuses les plus prolifératives et résistantes aux thérapies et augmente l'efficacité des thérapies adjuvantes [4, 7-11]. Les analyses de survie ont clairement montré que le pronostic du HGG dépend directement de celle-ci.

1.2 Rappel physiologique

La fluorescence induite par l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA, Gliolan®), un médicament administré par voie orale environ trois heures avant l'anesthésie, définit plus clairement les marges tumorales, ce qui peut améliorer considérablement les résultats de l'opération ablative [12-14]. Certains groupes de travail ont approuvé l'utilisation de cette technique, telle la Société espagnole de neurochirurgie [15].

Cependant, comme cette nouvelle approche thérapeutique nécessite des ressources de santé supplémentaires, il est impératif de déterminer sa pertinence, sa rentabilité et son efficacité.

1.3 Description de la technologie

Le principe de la fluorescence tumorale se base sur la conversion du 5-ALA en PpIX, qui est le précurseur endogène de la protoporphyrine IX (PpIX), en hème par la ferrochélatase dans des cellules saines [12, 14, 16]. La biodistribution de cet élément après son ingestion orale est élevée dans les cellules HGG, étant donné que la barrière hématoencéphalique, physiologiquement imperméable au 5-ALA, est rompue [12, 14, 16]. De plus, les cellules tumorales surexpriment les transporteurs ABC membranaires, qui facilitent le transport du 5-ALA [17, 18].

Ainsi, dans le cas des atteintes HGG, les cellules tumorales sont capables de transformer le 5-ALA en PpIX, mais sont déficientes en ferrochélatase. Une forte administration orale de 5-ALA avant l'opération entraîne donc une accumulation de PpIX dans ces dernières [16, 19-22]. L'excitation de la PpIX est alors obtenue par rayonnement lumineux à une longueur d'onde correspondant à son spectre d'absorption (375-440 nm) [14, 17, 22, 23]. Une fois excitée, la PpIX revient à son état d'équilibre, émettant une fluorescence rouge. Pour visualiser la fluorescence, divers filtres d'excitation et d'émission sont placés dans le microscope chirurgical. Les spectres d'excitation et d'émission se chevauchent légèrement, de sorte qu'une petite fraction de la lumière excitée est également réémise par les tissus, donnant au cerveau normal une couleur bleue, contrairement à la fluorescence de porphyrine rouge vif du gliome [24]. Pendant l'intervention, lorsque le chirurgien passe de la lumière blanche

traditionnelle (WL) à la lumière bleue, la fluorescence devient facilement et rapidement visible, sans avoir à interrompre l'opération.

Par conséquent, le 5-ALA agit comme un « neuronavigateur chimique » [25] [49] et, contrairement aux technologies basées sur l'IRM, il met théoriquement en évidence toutes les cellules tumorales. Cependant, l'environnement cellulaire et extracellulaire peut également affecter la fonction cellulaire et la formation de PpIX. Par exemple, l'hypoglycémie, l'hyperthermie et l'acidose augmentent l'accumulation de PpIX, tandis que l'hypoxie la diminue légèrement [13, 18, 24, 26]. De plus, l'expression de la protéine hème oxygénase 1 a été identifiée comme un régulateur négatif de la fluorescence induite par le 5-ALA dans les cellules HGG, et il a récemment été démontré que la coexpression de la variante III d'EGFR (*Epidermal growth factor- receptor*) influence l'activité de cette enzyme [18].

Une autre technique utilisant la fluorescéine sodique (le sel de sodium de la fluorescéine) semble offrir une option intéressante pour la résection des HGG guidée par fluorescence. Cette méthode est beaucoup moins coûteuse que le 5-ALA, selon certaines études [27, 28], et a été largement utilisée par voie intraveineuse comme outil de diagnostic pour effectuer une angiographie rétinienne, avec un taux d'effets secondaires très faible [29]. Depuis 1948, elle est proposée en raison de sa capacité à pénétrer dans les zones du cerveau où la barrière hématoencéphalique est rompue, afin de localiser les tumeurs cérébrales lors d'une biopsie ouverte. De plus, les résultats de plusieurs études laissent supposer la faisabilité de la résection des HGG guidée par la fluorescéine [30-32] (ref*3). Les résultats d'une étude prospective montrent une amélioration possible de l'étendue de la résection à l'aide de la fluorescéine, bien que, dans cette étude, l'opération ait été réalisée sans intégrer de filtre spécifique au microscope chirurgical [29, 32, 33].

Cependant, une revue systématique récente ayant analysé l'utilisation de la fluorescéine dans la délimitation des tumeurs a rapporté qu'aucun protocole homogène d'utilisation de la fluorescéine en oncologie neurochirurgicale ne peut être trouvé dans la littérature [27].

De ce fait, des rapports détaillés, transparents et uniformes sur la précision du diagnostic posé à l'aide des méthodes d'imagerie peropératoire sont nécessaires pour cette technique. En l'absence de tels rapports, les études ne seront ni comparables ni reproductibles [28].

Vu le manque de données la fluorescéine et l'hétérogénéité des résultats, nous nous sommes penchés sur l'analyse des données probantes quant à l'utilisation du 5-ALA en oncologie neurochirurgicale uniquement.

1.3.1 La technique

Pour effectuer une résection chirurgicale guidée par le 5-ALA, les sites doivent se conformer aux exigences d'approbation des médicaments de la Food and Drug Administration des États-Unis et de l'Agence européenne des médicaments pour le 5-ALA [34, 35]. Ces exigences sont les suivantes :

- Le microscope neurochirurgical standard doit avoir subi les modifications appropriées (par exemple, modules de fluorescence Zeiss BLUE 400 ou LEICA FL400) avec la longueur d'onde recommandée pour visualiser la fluorescence induite par le 5-ALA pendant l'opération.
- Le neurochirurgien qui opère doit suivre, dans le cadre du plan de gestion des risques du fabricant, une formation certifiée [12, 22, 24, 36, 37] sur l'utilisation sûre et efficace du 5-ALA.

1.3.2 Question de recherche

Quelle est la valeur ajoutée de la résection peropératoire des gliomes malins à l'aide de l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) par rapport à la résection guidée par neuro-navigation conventionnelle, en ce qui concerne la précision du diagnostic, l'étendue de la résection tumorale, la sécurité et la survie des patients ?

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Recherche bibliographique

Ce document se présente comme une revue narrative des données retracées. Nous avons retenu les revues systématiques, les études comparatives randomisées à répartition aléatoire, les guides de pratique fondés sur des données probantes, les études comparatives, les évaluations économiques ainsi que les avis d'experts traitant de la question de l'utilisation de l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) lors de la prise en charge des gliomes malins.

Pour ce faire, les sites Web suivants ont été consultés : MEDLINE PubMed, Cochrane Library, DARE via Cochrane Library, Embase, Clinical Trials, EBM, CRD, etc., les sites des agences d'évaluation des technologies (CADTH, INAHTA, NICE, HAS, KCE, AHTQ, ASERNIPS, etc.) et les sites des sociétés d'experts concernées par la question étudiée.

Les stratégies de recherche documentaire utilisées dans Medline (via PubMed) sont présentées à l'annexe 1. Les bibliographies des documents pertinents ont aussi été examinées pour repérer d'autres références d'intérêt.

2.2 Critères d'exclusion

Résumés, éditoriaux, lettres, rapports de cas et commentaires ont été exclus.

2.3 Résultats visés

- L'ampleur de la résection tumorale (telle que déterminée par IRM postopératoire)
- La survie globale
- La survie sans progression
- La qualité de vie
- La fonction neurologique
- Les événements indésirables

2.4 Grilles d'évaluation

Les revues systématiques composées d'études randomisées et non randomisées ont été évaluées avec l'outil AMSTAR2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*) [38]. L'outil ROBIS (*Risk Of Bias In Systematic Reviews*) a été utilisé pour évaluer le risque de biais dans les revues systématiques (RS) incluses [39].

3 RÉSULTATS

La revue systématique de l'Unité opérationnelle de la qualité de Santé Ontario [40]¹.

L'Unité opérationnelle de la qualité de Santé Ontario **recommande le financement public du chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA HCl) pour la résection chirurgicale maximale guidée des gliomes de haut grade, à condition que Santé Canada approuve cette technologie**, selon le rapport du Comité consultatif Ontarien des technologies de la santé [40].

¹ Chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA HCl) – Résection chirurgicale guidée des gliomes de haut grade; mars 2020.

Cette décision se base sur certains facteurs, dont :

- Le niveau de sécurité
- L'efficacité
- L'appréciation de la technologie par le patient
- La faisabilité économique

En effet, le comité d'évaluation a mis à jour la revue systématique publiée en 2019. Le risque de biais de chaque étude incluse et la qualité de la preuve ont été évalués selon les critères du groupe de travail Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Une revue systématique de la littérature comparant la résection chirurgicale guidée par le 5-ALA de gliomes de haut grade avec les soins chirurgicaux standard ou d'autres modalités d'imagerie peropératoire a aussi été réalisée. Cependant, il a été impossible de réaliser une évaluation économique primaire en raison du manque de preuves cliniques de haute qualité évaluant la résection chirurgicale guidée par le 5-ALA.

À la demande du ministère de la Santé de l'Ontario, les auteurs ont analysé l'impact budgétaire quinquennal du financement public de la résection chirurgicale guidée par le 5-ALA pour les adultes atteints de gliomes primitifs de haut grade nouvellement diagnostiqués pour lesquels la résection est considérée comme réalisable. Pour contextualiser la valeur potentielle du 5-ALA, des discussions avec un professionnel expérimenté dans ce type d'interventions ont été documentées.

Les conclusions du rapport sont basées sur les preuves suivantes [40] :

Tableau 1 – Déterminants décisionnels pour le chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA HCl) – résection chirurgicale guidée des gliomes de haut grade

CRITÈRES DE DÉCISION	CRITÈRES SECONDAIRES	FACTEURS QUI ONT INFLUÉ SUR LA DÉCISION
<p>Avantage clinique global</p> <p>Quelle est la probabilité que la technologie ou l'intervention en matière de santé entraîne des avantages globaux élevés, modérés ou faibles?</p>	<p>Efficacité</p> <p>Dans quelle mesure la technologie de la santé/l'intervention sera-t-elle efficace (en tenant compte des variabilités éventuelles) ?</p>	<p>Le 5-ALA HCl peut améliorer le résultat de la résection des gliomes de haut grade comparativement à la microscopie par lumière blanche (NIVEAU : faible). Il existe un potentiel d'amélioration de la survie générale avec le 5-ALA HCl; cependant, les résultats sont imprécis, et l'intervalle de confiance inclut la possibilité qu'il n'y ait pas de différence de survie (NIVEAU : faible). La résection guidée par le 5-ALA HCl peut améliorer la survie à 6 mois sans progression tumorale, bien que les résultats soient très incertains (NIVEAU : très faible).</p>
	<p>Sécurité</p> <p>Dans quelle mesure la technologie de la santé/l'intervention est-elle sûre ?</p>	<p>L'innocuité du 5-ALA HCl a été évaluée par la Food and Drug Administration des États-Unis, et son utilisation a été approuvée en 2017. Le 5-ALA HCl est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité au 5-ALA HCl ou aux porphyrines, ou chez les personnes atteintes de porphyrie. L'impact du 5-ALA HCl sur les effets indésirables globaux et neurologiques n'a pas été signalé de façon adéquate et est très incertain. Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans les effets indésirables globaux ou neurologiques du 5-ALA HCl par rapport au traitement standard. Pour le 5-ALA HCl, la détérioration neurologique à court terme fondée sur l'échelle d'évaluation de l'AVC du National Institute of Health était plus importante que pour le traitement chirurgical standard (NIVEAU : très faible).</p>

CRITÈRES DE DÉCISION	CRITÈRES SECONDAIRES	FACTEURS QUI ONT INFLUÉ SUR LA DÉCISION
	<p>Charge de la maladie</p> <p>Quelle est la taille probable de la charge de la maladie associée à cette technologie/intervention en matière de santé ?</p>	<p>Les gliomes de haut grade touchent de 3 à 5 personnes sur 100 000.</p>
	<p>Besoin</p> <p>Quelle est l'importance du besoin pour cette technologie de la santé/intervention ?</p>	<p>Une résection chirurgicale maximale est recommandée pour les gliomes de haut grade. La résection chirurgicale standard avec neuronavigation et microscopie par lumière blanche s'avère complexe parce qu'il peut être difficile pour le chirurgien de différencier une tumeur cérébrale d'un tissu cérébral normal ou parce que la tumeur se trouve à proximité de tissus responsables des fonctions neurologiques.</p>

3.1 Évaluation économique

Les auteurs se sont penchés sur les questions suivantes :

- **La faisabilité économique**

La plupart des études avaient développé un prototype économique qui modélisait en conséquence l'histoire naturelle des gliomes de haut grade. Parmi ces modèles, deux [15, 41] traçaient la voie de traitement clinique pour les gliomes de haut grade, qui est considérée comme appropriée aux lignes directrices canadiennes sur les pratiques cliniques et à la pratique clinique en Ontario.

Les coûts liés à l'utilisation du 5-ALA sont les suivants : 2 265 \$ pour une fiole de 5-ALA et 71 810 \$ pour l'achat de modules de fluorescence. Selon ces coûts, les auteurs estiment que le financement annuel public du 5-ALA en Ontario au cours des cinq prochaines années serait d'environ 930 000 \$ la première année, pour atteindre 1 765 000 \$ la cinquième année (pour une incidence budgétaire totale de 7 500 000 \$ pendant cette période). Le modèle schématique de l'impact budgétaire est présenté à l'annexe 3.

- **La faisabilité organisationnelle**

Dans quelle mesure la technologie de la santé/l'intervention est-elle réalisable sur le plan organisationnel ?

Six sites chirurgicaux de neuro-oncologie pratiquent la majorité des résections chirurgicales de gliomes de haut grade en Ontario. La moitié de ces sites disposent de l'infrastructure nécessaire (c.-à-d. module de fluorescence) et de neurochirurgiens formés pour pratiquer une résection chirurgicale guidée par le 5-ALA. Tous les sites sont équipés de microscopes chirurgicaux compatibles avec les modules requis, qui peuvent être achetés séparément. Les nouveaux modèles de microscopes utilisés en neurochirurgie sont entièrement intégrés au module de fluorescence. De plus, la formation certifiée pour le 5-ALA a été et continue d'être offerte par le fabricant à divers endroits en Ontario.

3.2 Directives internationales et recommandations de financement

En 2018, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni a recommandé l'utilisation du 5-ALA pour la résection chirurgicale des gliomes de haut grade : « Si une personne présente un gliome de haut grade et que l'équipe multidisciplinaire pense que la résection chirurgicale de toutes les tumeurs rehaussées est possible, nous proposons une résection guidée par l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) en complément pour maximiser la résection lors de l'opération initiale. » En mai 2019, les Services nationaux de santé ont déclaré qu'ils procureraient du 5-ALA à tous les centres neurologiques d'Angleterre [42].

Ces recommandations sont basées sur les données de quatre études de cohortes rétrospectives et prospectives publiées entre 2003 et 2017. La qualité de la preuve sur le plan clinique allait de faible à très faible pour toutes les études. Une revue de la littérature du rapport coût-efficacité n'a nommé aucune étude pertinente sur le sujet [43, 44].

Le Comité consultatif des services médicaux de l'Australie a formulé une recommandation contre le financement public du 5-ALA en 2016, déclarant qu'il « ne soutenait pas le financement public de la résection guidée par fluorescence des gliomes de haut grade qui sont des glioblastomes à l'aide du 5-ALA oral », selon les preuves disponibles sur l'efficacité clinique, l'innocuité et la rentabilité [45].

3.3 La revue systématique de Senne Broekx, 2020 [46]

L'objectif principal des auteurs était de déterminer la valeur ajoutée du 5-ALA par l'évaluation de la précision du diagnostic, l'étendue de la résection (EOR), la sécurité et la survie par rapport à la résection à la lumière blanche. L'objectif secondaire était de comparer ces résultats avec ceux de la littérature actuelle concernant l'utilisation du 5-ALA dans le HGG nouvellement diagnostiqué.

Dix-huit articles ont été inclus. L'analyse des données a montré que le 5-ALA mène à des résultats similaires pour ce qui est de la précision du diagnostic dans le cas du HGG récurrent et du HGG nouvellement diagnostiqué. Cette technologie montre une valeur complémentaire dans l'identification des limites tumorales par rapport à la neuronavigation par IRM. De plus, la précision du diagnostic n'est pas influencée par une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure. Les auteurs soulignent aussi que les déficits neurologiques se sont avérés similaires et étaient en général principalement temporaires. Par conséquent, les conclusions de la revue sont les suivantes : les indications de répétition de l'opération doivent être strictement suivies. Le 5-ALA pourrait augmenter la survie globale dans les cas de gliomes récurrents, mais n'a pas d'impact clair sur la survie sans progression.

3.4 L'étude comparative d'Abdelhalim Hussein, 2020 [47]

Une analyse de cohortes appariée dans une étude récente a évalué les taux de survie de deux groupes de patients ayant subi une résection chirurgicale de métastases cérébrales (n = 175). Dans le groupe « lumière blanche », la résection a été réalisée par microscopie conventionnelle. Dans le groupe 5-ALA, une résection péritumorale guidée par fluorescence a également été réalisée après une résection microscopique standard.

La récurrence et la mortalité cérébrales ont été comparées entre les groupes. Une récurrence cérébrale locale est survenue chez 21 patients sur 175 (12 %) avec un taux de 15/119 (12,6 %) dans le groupe lumière blanche, et chez 6 patients sur 56 (10,7 %) dans le groupe 5-ALA (p = 0,720). L'utilisation du 5-ALA n'a influencé ni la récurrence cérébrale (OR 0,59 [IC = 95 % 0,18; 1,99], p = 0,40) ni la mortalité (OR 0,71 [IC = 95 % 0,27; 1,85], p = 0,49).

Les auteurs ont conclu que, dans le cas de métastases cérébrales traitées chirurgicalement, l'utilisation du 5-ALA n'a pas réduit la récurrence cérébrale par rapport à l'utilisation de la microscopie par lumière blanche. La survie globale était affectée par d'autres variables que la technique chirurgicale. Les prédictors de survie les plus importants restent un état préopératoire favorable, le faible diamètre de la tumeur et l'absence de lésions cérébrales multiples.

3.5 Expérience du CHUM

Un rapport datant de 2018 du Centre intégré de cancérologie du CHUM, qui combine les données statistiques sur les différents cancers du système nerveux traités au CHUM, indique que sur les 88 patients suivis pour des tumeurs du système nerveux central, les glioblastomes représentent plus de 52 % des cas et les gliomes de haut grade, environ 2,3 %.

Les spécialistes du CHUM évaluent que chaque année, à l'heure actuelle, de 40 à 60 cas de tumeurs gliales de haut grade sont traités par exérèse, et que de 20 à 30 patients se verraient offrir la fluorescence intraopératoire par la 5-ALA pour l'optimisation de la résection chirurgicale².

Les prérequis : les microscopes chirurgicaux récents (p. ex., ZEISS KINEVO 900 ou LEICA M530) sont entièrement dotés de la technologie de fluorescence Zeiss BLUE 400 ou Leica FL400. Les modèles de microscopes chirurgicaux antérieurs (par exemple, Zeiss OMNI PENTERO 800, Zeiss OMNI PENTERO 900 ou LEICA M720) qui sont compatibles peuvent être mis à niveau avec les modules de fluorescence nécessaires. On estime le coût de rehaussement de ces microscopes à 88 019,00 \$.

La dose recommandée par kilogramme de poids corporel est d'un flacon par 75 kg. Selon le rapport ontarien sur l'estimation des coûts anticipés, on suppose que de 30 à 50 % des patients auraient besoin d'un deuxième flacon de 5-ALA à un coût unitaire de 2 265 \$ par dose de Gliolan.

Le rapport ontarien estime que, selon les informations recueillies, le coût total moyen par personne est d'environ 21 480 \$ pour la résection chirurgicale guidée par 5-ALA et de 18 435 \$ pour les soins chirurgicaux standard. Les frais totaux par personne estimés dans le nouveau scénario dépassent d'environ 3 000 \$ ceux du scénario actuel (voir le tableau de l'annexe 4). Le rapport indique que le coût hospitalier pour le microscope avec lumière blanche et la neuronavigation est évalué à 15 120 \$, et à 185 \$ par patient (coûts fixes) dans les deux scénarios.

Selon les autorités du financement public des hôpitaux ontariens, la résection chirurgicale guidée par le 5-ALA pour les adultes atteints de gliomes de haut grade serait associée à des coûts supplémentaires d'environ 930,00 \$ la première année et s'élèverait à environ 1 765 000 \$ la cinquième année. L'impact budgétaire total serait d'environ 7 500 000 \$ au cours de cette période de 5 ans, si la résection chirurgicale guidée par le 5-ALA était adoptée par tous les sites chirurgicaux de neuro-oncologie d'Ontario.

4 DISCUSSION ET CONCLUSION

Il est clair que les études individuelles incluses dans les différentes publications présentent une grande hétérogénéité. De plus, on a utilisé différentes doses à différents intervalles de temps préopératoires, ainsi que différentes définitions de la résection totale.

Aucune échelle standardisée pour quantifier la dose de fluorescence 5-ALA n'est disponible. Par conséquent, l'interprétation des descriptions vagues comme « forte » et « faible fluorescence » peut différer, ce qui diminue la fiabilité de la comparaison quant à la précision du diagnostic. Cela pourrait être partiellement compensé par l'utilisation future de la spectroscopie ou d'algorithmes spécifiques pour estimer la concentration de PpIX accumulé. Ces techniques ne sont pas utilisées dans les études incluses, alors cela nécessitera de nouvelles investigations dans le cadre de futures recherches. Les données sur les taux de survie sont difficiles à comparer en raison des différentes modalités de traitement et des différents outils adjuvants. Dans l'ensemble, il convient d'interpréter avec prudence les résultats des études individuelles concernant la précision du diagnostic, la sécurité et la survie, sans oublier que le nombre d'études concernant l'utilisation du 5-ALA dans le HGG récurrent est limité.

En conclusion, on peut considérer que le 5-ALA constitue un complément peropératoire utile dans l'arsenal de techniques d'opération pour le gliome de haut grade. La précision diagnostique du 5-ALA est similaire pour les HGG nouvellement diagnostiqués et récurrents, bien que la spécificité et la valeur prédictive négative semblent plus faibles dans ce dernier. En outre, il présente un avantage significatif dans l'identification des limites tumorales par rapport à la neuronavigation conventionnelle.

² Rapport statistique sur les cancers du système nerveux central, Registre des tumeurs, Centre intégré de cancérologie du CHUM, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 2018.

Il convient de noter qu'en raison du manque d'études contrôlées à répartition aléatoire dans la littérature actuelle et de l'hétérogénéité inévitable des études incluses, les résultats doivent être interprétés avec prudence. Des études randomisées supplémentaires avec une population d'étude plus étendue sont donc souhaitables.

5 RÉFÉRENCES

1. Aprile, I., et al., High- and low-grade glioma differentiation: the role of percentage signal recovery evaluation in MR dynamic susceptibility contrast imaging. *Radiol Med*, 2015. 120(10): p. 967-74.
2. Burnet, N.G., et al., High grade glioma: imaging combined with pathological grade defines management and predicts prognosis. *Radiother Oncol*, 2007. 85(3): p. 371-8.
3. Lee, A.T., et al., The impact of high functional connectivity network hub resection on language task performance in adult low- and high-grade glioma. *J Neurosurg*, 2020: p. 1-11.
4. Back, M.F., et al., Improvements in quality of care resulting from a formal multidisciplinary tumour clinic in the management of high-grade glioma. *Ann Acad Med Singap*, 2007. 36(5): p. 347-51.
5. Pang, B.C., et al., The role of surgery in high-grade glioma--is surgical resection justified? A review of the current knowledge. *Ann Acad Med Singap*, 2007. 36(5): p. 358-63.
6. Yang, I. and S.J. Han, Modern management of high grade glioma, part II. *Neurosurg Clin N Am*, 2012. 23(3): p. xiii-xiv.
7. Kamp, M.A., et al., 5-ALA-induced fluorescence behavior of reactive tissue changes following glioblastoma treatment with radiation and chemotherapy. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015. 157(2): p. 207-13; discussion 213-4.
8. Burri, S.H., et al., BCNU wafer placement with temozolomide (TMZ) in the immediate postoperative period after tumor resection followed by radiation therapy with TMZ in patients with newly diagnosed high grade glioma: final results of a prospective, multi-institutional, phase II trial. *J Neurooncol*, 2015. 123(2): p. 259-66.
9. Ansari, M., et al., A comprehensive approach in high-grade glioma management: position statement from the Neuro-Oncology Scientific Club (NOSC), Shiraz, Iran. *Ger Med Sci*, 2017. 15: p. Doc05.
10. Porter, A.B., et al., Disseminated High-grade Glioma in a Long-term Survivor of Medulloblastoma: Implications and Management of Radiation-induced Malignancies. *Neurologist*, 2018. 23(6): p. 191-193.
11. Wolff, J.E., et al., Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer*, 2010. 116(3): p. 705-12.
12. Panciani, P.P., et al., Fluorescence and image guided resection in high grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012. 114(1): p. 37-41.
13. Coburger, J. and C.R. Wirtz, Fluorescence guided surgery by 5-ALA and intraoperative MRI in high grade glioma: a systematic review. *J Neurooncol*, 2019. 141(3): p. 533-546.
14. Solis, W.G. and M. Hansen, Fluorescence in a cryptococcoma following administration of 5-aminolevulinic acid hydrochloride (Gliolan). *BMJ Case Rep*, 2017. 2017.
15. Slof, J., R. Diez Valle, and J. Galvan, Cost-effectiveness of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery. *Neurologia*, 2015. 30(3): p. 163-8.
16. Suero Molina, E., et al., Dual labeling with 5-aminolevulinic acid and fluorescein in high-grade glioma surgery with a prototype filter system built into a neurosurgical microscope: technical note. *J Neurosurg*, 2019: p. 1-7.
17. Collaud, S., et al., On the selectivity of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX formation. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2004. 4(3): p. 301-16.

18. Zhao, S.G., et al., Increased expression of ABCB6 enhances protoporphyrin IX accumulation and photodynamic effect in human glioma. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20(13): p. 4379-88.
19. Beck, T.J., et al., Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX. *Lasers Surg Med*, 2007. 39(5): p. 386-93.
20. Jaber, M., et al., Is Visible Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence an Independent Biomarker for Prognosis in Histologically Confirmed (World Health Organization 2016) Low-Grade Gliomas? *Neurosurgery*, 2019. 84(6): p. 1214-1224.
21. Kaneko, S., et al., Fluorescence-Based Measurement of Real-Time Kinetics of Protoporphyrin IX After 5-Aminolevulinic Acid Administration in Human In Situ Malignant Gliomas. *Neurosurgery*, 2019. 85(4): p. E739-E746.
22. Stummer, W., et al., 5-Aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging. *Neurosurgery*, 2014. 74(3): p. 310-9; discussion 319-20.
23. Moiraghi, A., et al., Navigated Intraoperative 2-Dimensional Ultrasound in High-Grade Glioma Surgery: Impact on Extent of Resection and Patient Outcome. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2020. 18(4): p. 363-373.
24. Guyotat, J., et al., 5-Aminolevulinic Acid-Protoporphyrin IX Fluorescence-Guided Surgery of High-Grade Gliomas: A Systematic Review. *Adv Tech Stand Neurosurg*, 2016(43): p. 61-90.
25. Yamada, S., et al., Role of neurochemical navigation with 5-aminolevulinic acid during intraoperative MRI-guided resection of intracranial malignant gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015. 130: p. 134-9.
26. Fontana, A.O., et al., Epithelial growth factor receptor expression influences 5-ALA induced glioblastoma fluorescence. *J Neurooncol*, 2017. 133(3): p. 497-507.
27. Cavallo, C., et al., The utilization of fluorescein in brain tumor surgery: a systematic review. *J Neurosurg Sci*, 2018. 62(6): p. 690-703.
28. Stummer, W., et al., Intraoperative fluorescence diagnosis in the brain: a systematic review and suggestions for future standards on reporting diagnostic accuracy and clinical utility. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019. 161(10): p. 2083-2098.
29. Acerbi, F., et al., Fluorescein-Guided Surgery for Resection of High-Grade Gliomas: A Multicentric Prospective Phase II Study (FLUOGLIO). *Clin Cancer Res*, 2018. 24(1): p. 52-61.
30. Acerbi, F., et al., What is the best timing for fluorescein injection during surgical removal of high-grade gliomas? *Acta Neurochir (Wien)*, 2015. 157(8): p. 1377-8.
31. Diaz, R.J., et al., Study of the biodistribution of fluorescein in glioma-infiltrated mouse brain and histopathological correlation of intraoperative findings in high-grade gliomas resected under fluorescein fluorescence guidance. *J Neurosurg*, 2015. 122(6): p. 1360-9.
32. Rey-Dios, R., E.M. Hattab, and A.A. Cohen-Gadol, Use of intraoperative fluorescein sodium fluorescence to improve the accuracy of tissue diagnosis during stereotactic needle biopsy of high-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014. 156(6): p. 1071-5; discussion 1075.
33. Acerbi, F., et al., Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas? *Neurosurg Focus*, 2014. 36(2): p. E5.
34. Colditz, M.J. and R.L. Jeffree, Aminolevulinic acid (ALA)-protoporphyrin IX fluorescence guided tumour resection. Part 1: Clinical, radiological and pathological studies. *J Clin Neurosci*, 2012. 19(11): p. 1471-4.
35. Colditz, M.J., K. Leyen, and R.L. Jeffree, Aminolevulinic acid (ALA)-protoporphyrin IX fluorescence guided tumour resection. Part 2: theoretical, biochemical and practical aspects. *J Clin Neurosci*, 2012. 19(12): p. 1611-6.

36. Catapano, G., et al., Fluorescein-Guided Surgery for High-Grade Glioma Resection: An Intraoperative "Contrast-Enhancer". *World Neurosurg*, 2017. 104: p. 239-247.
37. Warsi, N.M., et al., The Cost-Effectiveness of 5-ALA in High-Grade Glioma Surgery: A Quality-Based Systematic Review. *Can J Neurol Sci*, 2020: p. 1-7.
38. Shea, B.J., et al., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 2017. 358: p. j4008.
39. Whiting, P., et al., ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*, 2016. 69: p. 225-34.
40. Ontario, H., 5-Aminolevulinic Acid Hydrochloride (5-ALA)-Guided Surgical Resection of High-Grade Gliomas: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2020. 20(9): p. 1-92.
41. Taylor, C. and S. Jan, Economic evaluation of medicines. *Aust Prescr*, 2017. 40(2): p. 76-78.
42. Excellence., N.I.f.H.a.C., Brain tumours (primary) and brain metastases in adults. Evidence reviews for the investigation, management and follow-up of glioma. . 2018, Evidence Report A. London (UK).
43. Excellence., N.I.f.H.a.C., Process and methods guides. Appendix I: Quality appraisal checklist-economic evaluations [Internet]. London: The Institute. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-i-quality-appraisal-checklist-economic-evaluations>. 2012.
44. Telegraph., T., More people to be given dye to highlight brain tumours to surgeons say NICE [Internet]. [cited 2019 July]. Available from: <https://www.telegraph.co.uk/news/2019/05/12/brain-cancer-pink-drink-campaigned-tessa-jowell-rolled-nhs-memory/>. 2019 May 12.
45. Committee., M.S.A., Fluorescence guided resection of high grade (grade IV) glioma that are glioblastoma multiforme using Gliolan (aminolevulinic acid): application no. 1395 [Internet]. Canberra (AU): Commonwealth of Australia; Available from: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1395-public>. 2016.
46. Broekx, S., F. Weyns, and S. De Vleeschouwer, 5-Aminolevulinic acid for recurrent malignant gliomas: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020. 195: p. 105913.
47. Hussein, A., et al., Survival after resection of brain metastases with white light microscopy versus fluorescence-guidance: A matched cohort analysis of the Metastasis study data. *Oncotarget*, 2020. 11(32): p. 3026-3034.
48. Picart, T., et al., Optimization of high-grade glioma resection using 5-ALA fluorescence-guided surgery: A literature review and practical recommendations from the neuro-oncology club of the French society of neurosurgery. *Neurochirurgie*, 2019. 65(4): p. 164-177.

ANNEXES

ANNEXE 1 : STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Examens systématiques

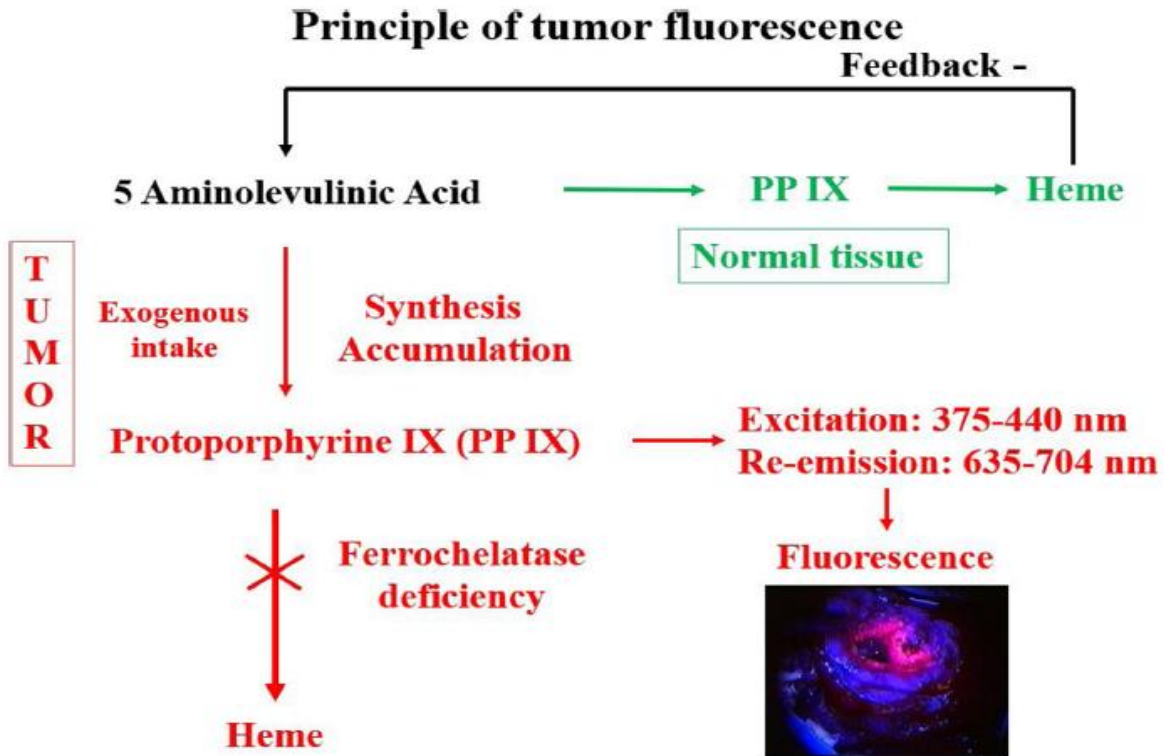
Date de recherche : 10 août 2020

Bases de données utilisées : Ovid MEDLINE, Embase, base de données Cochrane des revues systématiques, base de données d'évaluation des technologies de la santé du CRD et base de données d'évaluation économique du NHS.

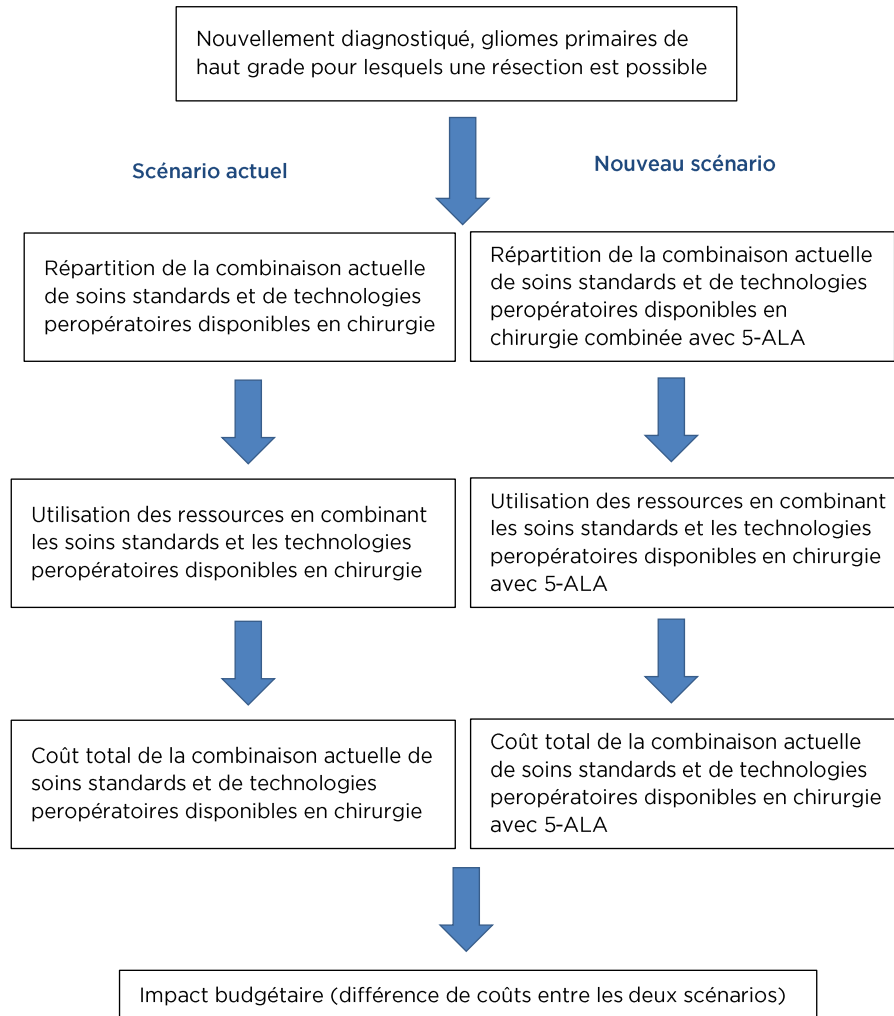
Base de données : EBM Reviews - Base de données Cochrane des revues systématiques <août 2005 à août 2020>, EBM Reviews - Health Technology Assessment EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database, Embase, Ovid MEDLINE.

- 1 (brain neoplasms)
- 2 ((brain or cerebral or intracerebral or intracranial or intra cranial) adj5 (cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or neoplas* or carcinoma*)).ti.
- 3 exp Glioma/
- 4 (glioma* or astrocytoma* or xanthoastrocytoma* or glioblastoma* or GBM* or gliosarcoma* or oligodendroglioma* or oligoastrocytoma* or astroblastoma* or ganglioglioma* or ependymoma*) ti,ab,kf.
- 5 ((astrocytic or oligodendroglial or ependymal or glial) adj5 (cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or neoplas* or carcinoma*)).ti,ab,kf.
- 6 or/1-5
- 7 Aminolevulinic acid/
- 8 (5ALA or 5 ALA or aminol?evulin* or amino l?evulin* or gliolan* or gleolan* or levulan*).ti,ab,kf.
- 9 7 or 8
- 10 6 and 9
- 11 Fluorescence/
- 12 Microscopy, fluorescence/
- 13 Fluorescent dyes/
- 14 (fluorescen* or fluorescing).ti,ab,kf.)
- 15 or/11-14)
- 16 Surgical procedures, operative/
- 17 Brain neoplasms/dg
- 18 Brain neoplasms/su
- 19 Neurosurgery/
- 20 Neurosurgical procedures/
- 21 Cytoreduction surgical procedures/)
- 22 Margins of excision/
- 23 Microsurgery/
- 24 Surgery, computer-assisted/
- 25 Monitoring, intraoperative/
- 26 Intraoperative period/

ANNEXE 2 : PRINCIPE DE FLUORESCENCE TUMORALE PAR ACCUMULATION DE 5-ALA [48]



ANNEXE 3 : MODÈLE SCHEMATIQUE DE L'IMPACT BUDGÉTAIRE [42]



ANNEXE 4 : COÛTS MOYENS TOTAUX PAR PERSONNE ASSOCIÉS À LA RÉSECTION CHIRURGICALE [42]

Estimated Average Costs	Current Scenario	New Scenario	Source
5-ALA (optical imaging agent)	NA	\$2,265	Medexus Pharmaceuticals Inc.
Fluorescence module	NA	\$100 ^b	Slof et al ⁵⁵
Insured physician services	\$3,130	\$3,130	OHIP SoB ⁷⁶
Hospital costs (white-light microscopy and neuronavigation)	\$15,120	\$15,120	OCCI
Hospital costs (iUS)	\$185	\$185	OCCI
Total^a	\$18,435	\$21,480	

Abbreviations: 5-ALA, 5-aminolevulinic acid hydrochloride; NA, not applicable; OCCI, Ontario Case Costing Initiative; OHIP SoB, Ontario Health Insurance Plan Schedule of Benefits; iUS, Intraoperative ultrasound.

^aEstimates rounded to the nearest \$5.

^bAdditional costs calculated as: (purchase price of module) ÷ (useful life of module x procedures per year), where purchase price = \$71,810; useful life of module = 8 years; and procedures per year = 95.

^cTotal per-person costs without iUS is \$18,250 and \$21,295 under current scenario and new scenario, respectively.