

# MesoPDT

Thérapie Photodynamique pour le  
Mésothéliome Pleural Malin

**ONCO-THAI**

Thérapies Lasers Assistées  
par l'Image en oncologie

Instituts  
thématiques

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



Université Lille 2  
Droit et Santé

# Inserm ONCO-THAI

«Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie »

L'unité Inserm ONCO-THAI « Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie » développe des thérapies minimalement invasives utilisant la lumière laser. Ces thérapies ont recours à l'imagerie multimodalité, en phases pré-opératoire (simulation du traitement, planification dosimétrique), per-opératoire (imagerie interventionnelle) ou post-opératoire (suivi, évaluation thérapeutique)

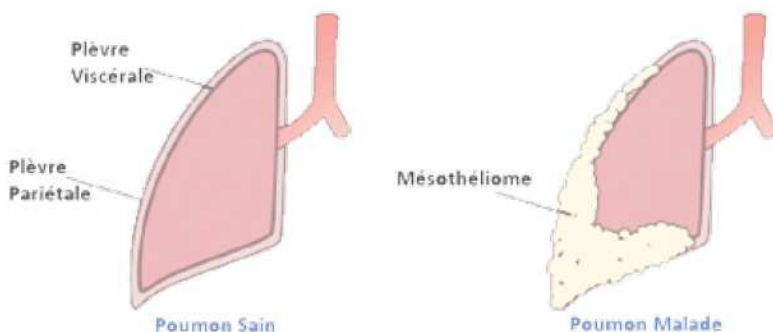
Les principaux programmes de recherches de l'unité concernent :

- d'une part les cancers localisés de certains organes : prostate, cerveau (glioblastome), col de l'utérus ; qui consistent à mettre en œuvre des **thérapies focales par laser interstitiel**
- d'autre part cancers diffus des cavités péritonéale (carcinomes) et pleurale (mésothéliome malin, métastases...), qui conduisent à utiliser des **thérapies laser intra-cavitaires**.

Le projet de l'unité s'appuie sur des plateformes techniques (logicielles et matérielles) issues des travaux de recherches menés sur i) la modélisation mathématique de l'interaction lumière-tissu biologique, ii) l'imagerie médicale iii) les travaux de simulation, de planification et de suivi de traitement. Ces plateformes sont essentielles pour la réalisation des études précliniques ou cliniques et servent de base pour les transferts industriels.

## Contexte et enjeux

Autrefois considéré comme un cancer rare, le mésothéliome pleural malin (MPM), ou cancer primitif de la plèvre, représente aujourd'hui un enjeu important. Son pronostic est sombre (médiane de survie <1 an dans la littérature) et son incidence croissante depuis 1945 (due au large recours à l'amiante, son facteur étiologique principal, en France dans les années 1970-1980 jusque son interdiction en 1997).

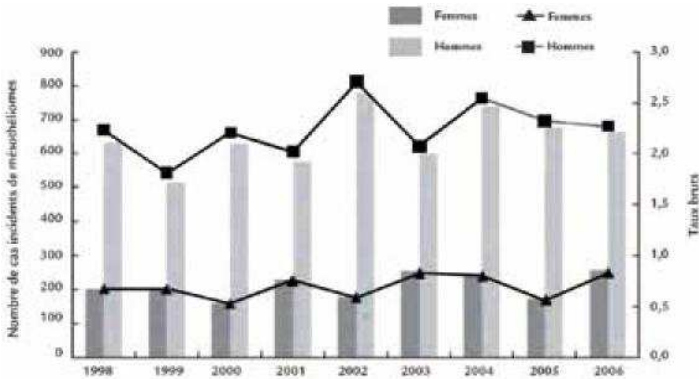


De nos jours, en France, l'incidence annuelle du MPM est d'environ 900 cas. Compte tenu du délai de latence habituellement long entre l'exposition de l'amiante et le diagnostic du mésothéliome (en moyenne de 30 à 40 ans), un pic d'incidence du MPM est attendu au cours de la prochaine décennie. Il serait déjà atteint dans certains pays (USA, Europe du Nord...) qui ont interdit

l'utilisation de l'amiante précocement par rapport à la France.

Cependant, de nombreux autres pays émergents (Chine, Brésil, Russie, Inde...) ou en voie de développement extraient encore de l'amiante et/ou y ont recours de manière importante.

Cela laisse craindre une probable « endémie » mondiale du mésothéliome malin.



Estimation annuelle du nombre de cas incidents et du taux d'incidence du mésothéliome en France (pour 100 000) chez les hommes et les femmes, années 1998-2006

L'intérêt médical pour ce cancer a évolué, passant du fatalisme à un réel investissement dans la prise en charge de cette maladie : avec la notion de chirurgie acceptable, avec de nouvelles drogues cytotoxiques et d'associations efficaces, avec l'émergence des biothérapies, avec de nouvelles modalités de radiothérapie et surtout du développement de stratégies multidisciplinaires concertées qui permettent actuellement de construire des essais prospectifs, comparatifs, randomisés qui faisaient largement défaut dans ce domaine.

## Diagnostic difficile

Le MPM est difficile à diagnostiquer pour plusieurs raisons. Le tableau clinique et radiologique non spécifique peut être évocateur du diagnostic dans un contexte d'exposition à l'amiante. Mais celle-ci peut être difficilement retrouvée en raison du long délai de latence du MPM entre l'exposition et son diagnostic, voire même absent dans plus de la moitié des cas féminins, rendant indispensable des biopsies pleurales par thoracoscopie de sensibilité supérieure à 95%, selon les récentes recommandations francophones de la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) puis européennes de l'European Respiratory Society (ERS) et de l'European Society of Thoracic Surgery (ESTS).

## Traitements classiques décevants

Le traitement du MPM est donc complexe et décevant à ce jour avec un pronostic globalement défavorable (survie médiane <1 an), justifiant une prise en charge spécialisée dans des centres dédiés. En janvier 2012, s'est constitué un réseau clinique français de centres experts (inter) régionaux pour la prise en charge du MPM (appelé « MESOCLIN ») financé par l'Institut National contre le Cancer (INCa).

Ce réseau est coordonné par le centre expert national basé au CHRU de Lille, en étroite collaboration avec le réseau MESOPATH (réseau expert national anatomo-pathologique des mésothéliomes).

Le recrutement régional des patients porteurs d'un MPM à Lille est important. Il est lié aux nombreuses expositions professionnelles, voire environnementales ou domestiques, dans la région Nord-Pas de Calais : chantiers navals, métallurgie, bâtiment...

## Thérapie photodynamique : des résultats prometteurs

La thérapie photodynamique, ou PDT, est un traitement relativement nouveau dans le MPM. Elle se base sur le rationnel que les cellules tumorales, si elles sont d'abord traitées par un agent photosensibilisant, mourront quand elles seront exposées à une lumière émise par une source laser à une longueur d'onde spécifique. Après une résection tumorale la plus complète possible (pleurectomie et décortication, P/D), le chirurgien illumine avec la lumière (laser) directement la cavité pleurale produisant une lumière spécifiquement absorbée par la substance photosensibilisante.

Ainsi la PDT a été testée dans des essais cliniques de phase I et II pour les patients MPM en combinaison avec la PEP (pneumonectomie extra-pleurale) ou la P/D puis une chimiothérapie intra-veineuse. Les premiers travaux menés par l'équipe du Professeur Friedberg (Université de Pennsylvanie, Philadelphie, USA) ont montré des résultats prometteurs avec une survie globale médiane de 31 mois.



## La PDT à Lille

L'unité INSERM U703 en collaboration avec le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique et le service de Chirurgie Thoracique du CHRU de Lille ont débuté un projet ambitieux visant à développer cette technique. Les travaux se déroulent sous deux versants : clinique et recherche.

### Recherche clinique

Sur les aspects cliniques, grâce au soutien du Conseil Régional du Nord Pas de Calais et des associations de patients, un essai local de phase II est en cours de préparation. Cette étude de faisabilité permettra de reproduire le protocole appliqué à Philadelphie. Des contacts très avancés ont déjà eu lieu entre les

deux équipes qui se connaissent de longue date.

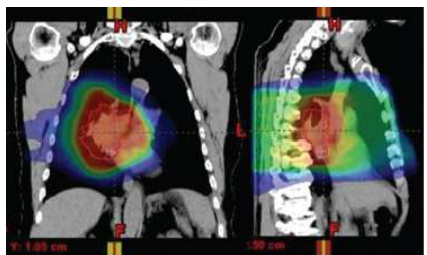
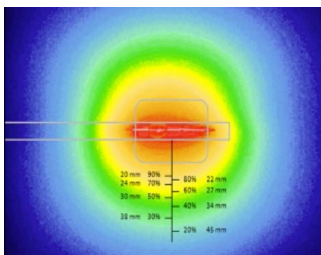
Dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) National Cancer retenu par l'INCa en 2013, une autre étude de phase II est également en préparation. Cette fois, il s'agira d'un essai multicentrique national randomisé pour valider l'intérêt de la PDT dans le MPM.

### Perspectives scientifiques

La clé de voûte de la réussite d'une procédure de PDT réside entre autres sur une illumination totale et homogène de la cavité pleurale. La technique actuelle consiste à remplir la cavité d'un liquide diffusant puis à procéder à l'illumination en « remuant » la source de lumière dans la cavité. Lors du déplacement, la dose de lumière appliquée n'est pas

contrôlée et par conséquent le traitement peut être incomplet.

Le programme de recherche en développement dans l'équipe INSERM U703 se base sur les compétences, employées déjà dans pour d'autres pathologies: modélisation de l'action du laser et imagerie médicale. Le but étant d'optimiser la dose de lumière et d'assurer une application efficace et globale sur les cibles.



## Innovation: les textiles lumineux

Une des autres pistes de recherche sur laquelle travaillent le laboratoire est l'utilisation de textile lumineux. Il s'agit de dispositifs flexibles assurant l'illumination homogène d'une surface.

De récents travaux de l'Unité 703 sur l'animal sur un modèle de carcinose péritonéale ont montré que des illuminateurs souples permettaient d'assurer une illumination homogène.

La collaboration avec l'ENSAIT (Ecole Nationale Supérieure des Arts et Industries) a permis de concevoir des textiles lumineux de grandes dimensions, parfaitement adaptés à l'illumination de la cavité pleurale.

Ces textiles sont actuellement en cours de validation clinique au CHRU de Lille pour la PDT des kératoses actiniques.



Development of a new illumination procedure for photodynamic therapy of the abdominal cavity. Guyon L., Lesage J.C., Betrouni N., Mordon S. *Journal of Biomedical Optics* 17(3), 038001 (March 2012)

Innovative engineering design of a textile light diffuser for photodynamic therapy. Mordon S., Cohrane C., Lesage JC, Koncar V. *Proceedings (N510) of the 13th IPA World Congress (May 10-14, 2011, Innsbruck, Austria)* pages: 147-151

## Contacts

Serge Mordon ([serge.mordon@inserm.fr](mailto:serge.mordon@inserm.fr))  
Nacim Betrouni ([nacim.betrouni@inserm.fr](mailto:nacim.betrouni@inserm.fr))  
Arnaud Scherpereel ([arnaud.scherpereel@chru-lille.fr](mailto:arnaud.scherpereel@chru-lille.fr))  
Henri Porte ([h-porte@chru-lille.fr](mailto:h-porte@chru-lille.fr))  
Xavier Dhalluin ([xavier.dhalluin@chru-lille.fr](mailto:xavier.dhalluin@chru-lille.fr))

### Unité ONCO-THAI

Institut Hippocrate - CHRU de Lille  
152, rue du Dr Yersin  
59120 Loos

[www.onco-thai.fr](http://www.onco-thai.fr)

Instituts  
thématiques



# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale