

# PRODYNOV

Thérapie photodynamique ciblée prophylactique  
des lésions de carcinose péritonéale ovarienne

## ONCO-THAI

Thérapies Lasers Assistées  
par l'Image pour l'Oncologie



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



Université Lille 2  
Droit et Santé

# Unité 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, planification), per-opératoire (imagerie interventionnelle) ou post-opératoire (suivi, évaluation thérapeutique)

Les principaux programmes de recherche 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 les cancers diffus des cavités péritonéale (carcinose) et pleurale (mésothéliome) 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 recherche 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 pré-cliniques ou cliniques et à la base des transferts technologiques vers l'industrie.

ONCO

Le projet PRODYNOV s'inscrit dans une thématique d'étude visant au développement des stratégies de photodiagnostic et de thérapie photodynamique des lésions pleurales et péritonéales. L'objectif de l'Unité est de réaliser une séance de thérapie photodynamique (PDT) prophylactique en complément des chirurgies réalisées pour la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire. La finalité est de diminuer l'incidence

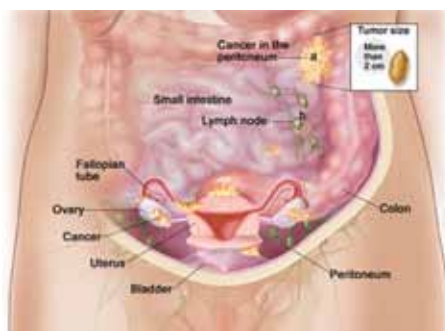
des récurrences péritonéales en détruisant les lésions microscopiques ignorées lors de la chirurgie. Cette démarche impose l'amélioration des techniques de modélisation de la cavité péritonéale en imagerie, le développement de procédés d'illumination adaptés aux contraintes de cette cavité, et le recours à un photosensibilisant de nouvelle génération ciblant les lésions de carcinose.

## Contexte et enjeux

Le cancer de l'ovaire représente 4500 nouveaux cas chaque année en France. Le mauvais pronostic de la maladie est lié au retard diagnostic puisque la majorité des cas sont diagnostiqués aux stades III et IV de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO), et le taux de survie diminue avec l'avancement de la maladie. Pour cette raison, le cancer ovarien est responsable de la majorité des décès par cancer gynécologique aux États-Unis et en Europe occidentale. Quelques 3500 décès lui sont attribués chaque année en France.

CO-THAI

Ce cancer conduit à l'envahissement du péritoine par des tumeurs malignes secondaires conduisant à une carcinose péritonéale. Le péritoine est une membrane séreuse continue (formée par une couche simple de cellules épithéliales) qui tapisse l'abdomen, le pelvis et les viscères, délimitant l'espace virtuel de la cavité péritonéale. Il comprend deux feuillets en continuité l'un avec l'autre : i) le péritoine viscéral (qui tapisse l'extérieur des organes) ; ii) le péritoine pariétal (qui tapisse la face interne des parois de l'abdomen).



Stage IIIC Ovarian Cancer

La prise en charge actuelle associe lorsqu'elle est possible, une chirurgie à une chimiothérapie reposant sur l'utilisation de sels de platine. Il est admis que l'absence de lésions résiduelles après la chirurgie est le facteur principal de bon pronostic. La capacité du traitement chirurgical à éradiquer l'ensemble des implants tumoraux est donc décisive. La chimiothérapie systémique adjuvante ou néo-adjuvante a permis une amélioration des taux de survie à cinq ans, surtout dans les stades précoces : 81% pour les stades I et II après trois cycles de chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel. Dans le cadre d'une cytoréduction maximale et en complément d'une chirurgie de réduction tumorale maximale complète, des stratégies thérapeutiques sont envisageables en fin

d'intervention : la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale, qui ne fait pas partie actuellement du standard de traitement dans le cancer de l'ovaire (des études sont en cours), et la thérapie photodynamique péritonéale.

L'objectif de l'Unité est de développer une technique alternative déjà appliquée dans d'autres disciplines, en proposant le photodiagnostic et la thérapie photodynamique des lésions de carcinose péritonéale ovarienne. L'équipe pense, que la réalisation d'une séance de thérapie photodynamique prophylactique en complément d'une chirurgie de cytoréduction maximale permettrait la destruction des lésions microscopiques et la diminution du taux de récurrence péritonéale.

ONCO

## Une stratégie innovante : Photodiagnostic des lésions de carcinose péritonéales ovarienne

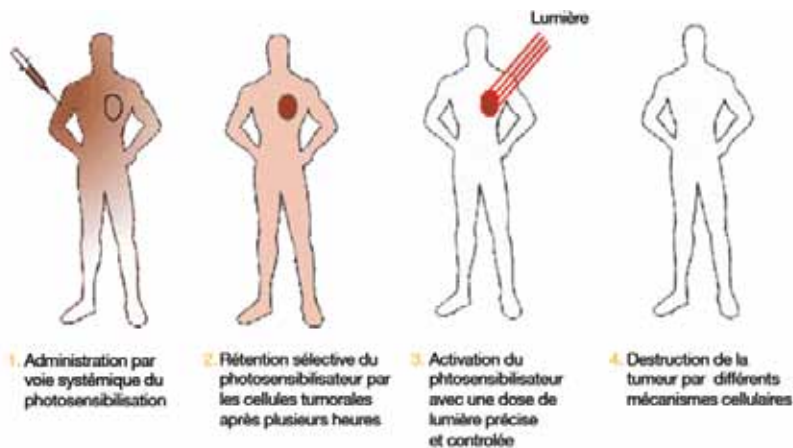
Il est possible de visualiser les microlésions de carcinose péritonéale (envahissement du péritoine par des tumeurs malignes secondaires.) après administration d'un photosensibilisateur (PS). Le produit utilisé est l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), précurseur d'un photosensibilisateur endogène, la protoporphyrine IX (PPIX). On réalise ainsi une cartographie lésion-

nelle permettant au chirurgien de réaliser une « résection guidée par la fluorescence ». Son objectif est d'améliorer la procédure en augmentant le taux de détection des microtumeurs péritonéales.

Récemment, l'équipe hollandaise de van Dam (Van Dam et al. Nature Med 2011) a réalisé pour la première fois le photodiagnostic de lésions de carcinose d'origine ovarienne chez des femmes en utilisant comme PS de la fluorescéine-isothiocyanate couplé au folate (folate-FITC).

## Thérapie photodynamique des lésions de carcinose péritonéale ovarienne

Le photodiagnostic peut donc être une aide pour assurer une chirurgie de cytoréduction plus précise. Néanmoins, l'Unité 703 croit que la survenue de récurrences péritonéales est liée à l'existence de micro-foyers



Les étapes du traitement par thérapie photodynamique

tumoraux pour lesquels une détection visuelle, même si elle est sensibilisée par le photodiagnostic est difficile, voire impossible. Pour cette raison, nous voulons développer la thérapie photodynamique.

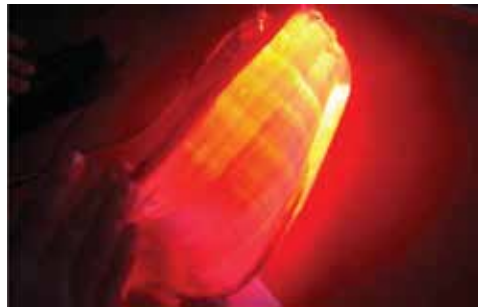
La thérapie photodynamique (PDT) est une stratégie alternative qui présente plusieurs avantages : apport diagnostique, ciblage spécifique des cellules tumorales, possibilité d'être associée à d'autres traitements. Cette technique nécessite un PS, de l'oxygène et une lumière de longueur d'onde spécifique pour activer le PS.

L'action couplée de la lumière, de l'oxygène et du photosensibilisateur va induire la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui va entraîner la mort des cellules tumorales. Il a ainsi été montré par notre équipe qu'il était possible d'induire efficacement une nécrose des microlésions péritonéales par la mise en œuvre d'un protocole de PDT sur un modèle animal.

De nombreux facteurs peuvent influencer sur la sécurité d'emploi et les résultats de la PDT : choix du PS, puissance totale délivrée et vitesse d'administration (irradiance), longueur d'onde d'excitation, intervalle entre l'injection du PS et l'application de la lumière...

Le traitement de l'ensemble de la cavité abdominale nécessite aussi la mise au point une nouvelle procédure d'illumination. De récents travaux de notre équipe sur l'animal sur un modèle de carcinose péritonéale ont pu montrer 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. Le transfert industriel est en cours.



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*

Enfin, le recours des molécules plus spécifiques ciblant des récepteurs surexprimés par les cellules tumorales ovariennes pourraient renforcer l'efficacité de la thérapie photodynamique. Un PS de nouvelle génération est actuellement à l'étude : la Tétraphényl-Porphyrine couplée au folate (TPP-Fol). Cette molécule associe un PS à une molécule d'adressage spécifique dans le but d'améliorer la tolérance du traitement et de limiter la toxicité sur les tissus sains consécutive au manque de spécificité du PS pour sa cible.

## Perspectives

L'unité est convaincue que la thérapie photodynamique a une place dans le traitement des lésions de carcinose péritonéale. 60% des femmes présentant une réponse complète au traitement associant chirurgie et chimiothérapie vont développer des récurrences péritonéales. Une thérapeutique complémentaire permettant de réduire ce risque constituerait un progrès significatif dans la prise en charge de ces patientes.

En effet, la chimiothérapie systémique post-opératoire n'empêche pas le développement de cette carcinose péritonéale, même si elle améliore la survie globale. Par

ailleurs, pour les cancers ovariens de stade précoce, sans lésion de carcinose décelable, il n'existe actuellement pas d'outils d'imagerie utilisables en per-opératoire, pour diagnostiquer ces lésions de carcinose débutantes. La PDT systématique sur le péritoine, et ce même en absence de lésions visibles, pourrait avoir un effet prophylactique.

Contrairement à la chimiothérapie intrapéritonéale, le recours à un photosensibilisateur ciblant de manière sélective les lésions précoces, et uniquement ces lésions, permettrait de réduire la toxicité du traitement, l'action de la lumière n'ayant lieu qu'en présence de photosensibilisant au sein du tissu tumoral.

Enfin ce traitement peut être envisagé par des abord chirurgicaux limités, du type chirurgie mini-invasive (coelioscopie) du fait de la miniaturisation des sources lumineuses.

Cette nouvelle approche thérapeutique pourrait être réalisée dans le cadre du traitement adjuvant en post-chirurgical immédiat et avant la chimiothérapie adjuvante post-opératoire.

## Contacts

Nacim Betrouni (nacim.betrouni@inserm.fr)

Pierre Collinet (pierre.collinet@chru-lille.fr)

Serge Mordon (serge.mordon@inserm.fr)

Henri Azaïs (henriazais@gmail.com)

### 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

