UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

ECOLDE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE DE LILLE

Année : 2017

THESE D'UNIVERSITE

Dosimétrie basée sur l'imagerie pour l'optimisation de la thérapie photodynamique pour le mésothéliome pleural malin

Discipline : Physique

CNU : Cancérologie ; Radiothérapie

Présentée et soutenue publiquement le 5 Décembre 2017 par

Camille MUNCK

Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Serge MORDON

et Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

JURY

Rapporteurs :

Madame le Docteur Geneviève BOURG-HECKLY
Monsieur le Professeur Fabrice BARLESI

Membres du Jury :

Madame le Professeur Françoise LE PIMPEC-BARTHES
Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL
Monsieur le Professeur Serge MORDON

A mes Directeurs de Thèse

Pr Serge MORDON

Pr Arnaud SCHERPEREEL

Je vous remercie d'avoir accepté de « co-diriger » ma thèse. Tout commença un jour, il y'a quelques années, à partir de votre rencontre dans un avion au retour d'un congrès, et voici aujourd'hui un magnifique projet mené à terme, et à poursuivre ! Merci pour votre investissement.

<u>Aux Rapporteurs et Membres du Jury</u>

Dr Geneviève BOURG-HECKLY

Pr Fabrice BARLESI

Pr Françoise LE PIMPEC-BARTHES

Je vous remercie d'avoir accepté de suivre ce projet et d'en être les juges.

<u>A tous ceux qui m'ont accompagnée pendant ce travail</u>

Nacim

Je te remercie de m'avoir accompagnée et encouragée depuis le Master 2 jusqu'à la thèse. C'est certainement toi qui m'a transmis ta passion pour la recherche et qui a donné tous les reliefs à ce projet. Merci pour ton amitié et ta confiance.

Anne-Sophie, Greg, Maximilien, Jean-Claude, Pascal, Bertrand

Merci pour votre accueil au sein de l'unité, votre bonne humeur et pour votre aide au projet.

Clément, Elise, Laura, Claire et tous les masters 2 rencontrés au fil des années

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble à l'unité et en terrasse, qui ont contribué à l'aboutissement de cette thèse.

Wael

Merci d'avoir rejoint ce projet en cours de route et pour ton aide.

A tous mes confrères pneumologues

Merci pour votre soutien.

A mes confrères chirurgiens thoraciques

Merci d'avoir rendu ce projet clinique possible.

Antoine

Merci pour ta patience et ton soutien.

Ma famille

Merci pour vos encouragements.

Table des matières

Résumé 1
Préambule 5
Abréviations 6
Introduction générale 7
Dosimétrie de lumière : rappels et définitions 10
Modélisation de l'interaction de la lumière avec un milieu 11

PARTIE I

La thérapie photodynamique pour le mésothéliome pleural malin: d'hier à aujourd'hui et vers un essai clinique

Introduction de la partie I 16
Chapitre 1 : Place de la thérapie photodynamique dans le traitement du mésothéliome pleural malin 17
1. Introduction 17
2. Présentation du mésothéliome pleural malin 18
2.1. Epidémiologie et présentation clinique 18
2.2. Prise en charge thérapeutique 21
3. Thérapie photodynamique intrapleurale 25
3.1. Principes de la thérapie photodynamique 25
3.2. La thérapie photodynamique intrapleurale en pratique 27
4. Thérapie photodynamique et mésothéliome pleural malin : Etat de l'art 31
4.1. Présentation des articles sélectionnés 31
4.2. Toxicité 33
4.3. Evolution technique de la PDT intrapleurale 35
4.4. Etude de la survie 36
4.5. Autres études 38
5. Conclusion 40

Chapitre 2 : Essai clinique "MesoPDT" 41
1. Introduction 41
2. Présentation de l'essai clinique 43
3. Contribution à la mise en place de l'essai clinique 48
3.1. Préparation à l'essai clinique et information 48
3.2. Gestion du matériel et des dispositifs médicaux 49
3.3. Réalisation de la procédure 50
4. Illumination et dosimétrie pour l'essai clinique 52
4.1. Dispositif lumineux 52
4.2. Système de dosimétrie avec les sept capteurs isotropes 54
5. Déroulement de l'essai clinique 58
6. Difficultés rencontrées 64
7. Conclusion 67

PARTIE II

Nouvelle approche de la dosimétrie basée sur l'imagerie pour la thérapie photodynamique intrapleurale

Introduction de la partie II 70
Chapitre 1 : Dosimétrie pré-opératoire et planification thérapeutique 71
1. Introduction 71
2. Méthode de segmentation de la cavité pleurale 73
3. Planification dosimétrique 75
4. Discussion et conclusion 77

Chapitre 2 : Dosimétrie dans la thérapie photodynamique intrapleurale : caractérisation du dispositif lumineux 79
1. Introduction 79
2. Matériels et méthodes 81
2.1. Matériels 81
2.2. Méthodes 83
3. Résultats 87

3.1. Dosimétrie de lumière par sonde isotropique 89
3.2. Dosimétrie de lumière par photographie numérique 90
3.3. Coefficient effectif d'atténuation μ_{eff} et facteur de calibration 90
3.4. Profil d'illumination de la baguette lumineuse 91
4. Discussion et conclusion 94

Chapitre 3 : Dosimétrie per-opératoire basée sur l'imagerie: travaux expérimentaux sur fantôme 96
1. Introduction 96
2. Matériels et méthodes 99
2.1. Matériels 99
2.2. Méthodes 100
2.3. Validation de l'approche basée sur un fantôme de cavité thoracique 102
3. Résultats 106
3.1. Repérage spatial de la baguette lumineuse 106
3.2. Représentation 3D de la dosimétrie sur imagerie 107
3.3. Comparaison des deux méthodes de dosimétrie 111
4. Discussion et conclusion 114
Conclusion de la partie II 117

PARTIE III

Vers une standardisation des dispositifs lumineux

Introduction Partie III 120
Chapitre 1 : Une nouvelle baguette lumineuse 122
Chapitre 2 : Textile lumineux et thérapie photodynamique intrapleurale 125
1. Introduction 119
2. Matériels et méthodes 120
3. Résultats 122
4. Discussion et conclusion 122

Conclusion générale et perspectives 131

Références..... 133

ANNEXES 141

Annexe 1 : Classification internationale IMIG/UICC TNM de 1995 et stades des mésothéliomes pleuraux malins (IMIG : International Mesothelioma Interest Group) .....

Annexe 2 : Revue d'articles intitulée « Intrapleural photodynamic therapy for mesothelioma : what place and which future ? », publiée dans Annals of Thoracic Surgery en 2015, dans sa version soumise à l'éditeur .....

Annexe 3 : Mesures de protection contre la photosensibilisation .....

Annexe 4 : Matériel et montage de la baguette lumineuse utilisée pour l'essai clinique .....

Annexe 5 : Présentation de l'ensemble du matériel utilisé lors des expériences.....

Annexe 6 :Article original publié dans le cadre de la thèse et intitulé « Illumination profile characterization of a light device for the dosimetry of intra-pleural photodynamic therapy for mesothelioma »....

Annexe 7 :Article original publié dans le cadre de la thèse et intitulé « Real-time dosimetry for intra-cavity photodynamic therapy : application for pleural mesothelioma treatment »....

Publications et communications

Résumé

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer au pronostic sombre, en lien avec des traitements décevants. Quand la chirurgie fait partie d'un traitement multimodal, il est essentiel de l'associer avec un traitement adjuvant local pour tuer les cellules tumorales résiduelles. Récemment, la thérapie photodynamique (PDT)intrapleurale intraopératoire, après exérèse tumorale chirurgicale, est apparue comme un traitement prometteur. Son succès repose sur l'illumination la plus complète et homogène de la cavité pleurale, contrôlée par une dosimétrie de lumière. Celle utilisée aujourd'hui en pratique clinique aux Etats-Unis repose sur la dosimétrie ponctuelle de sept capteurs intrathoraciques, mais ne permet pas d'avoir un reflet de la lumière délivrée sur l'ensemble des surfaces pleurales. Mon projet de recherche se décline sur un axe clinique et un axe expérimental : 1) mettre en place un essai de clinique de phase II au CHRU de Lille, associant la PDT intrapleurale au traitement multimodal du MPM, 2) développer une méthode de dosimétrie de lumière peropératoire innovante par la caractérisation du dispositif lumineux et l'utilisation de l'imagerie.

L'essai clinique a démarré en Février 2016, en utilisant la dosimétrie de référence avec les sept capteurs en suivant le protocole américain. Une baguette lumineuse innovante a été conçue au laboratoire, ainsi que le système de dosimétrie. Quatre patients ont bénéficié d'une pleurectomie/décortication suivie d'une PDT intrapleurale (avec le photosensibilisateur Photofrin®) et d'une chimiothérapie adjuvante, sans toxicité majeure. Concernant le projet expérimental, un profil d'illumination de la baguette lumineuse a été défini en combinant les mesures de puissance ponctuelles (Watt) et celles de pixel à partir d'une photographie digitale. Un coefficient d'atténuation effectif a été calculé : μ_{eff} = 0,705 cm^{-1}. A l'aide d'un système de repérage spatial électromagnétique (TrackStar®), la position de la baguette lumineuse est connue à l'intérieur de la cavité pleurale en temps réel, et ses coordonnées spatiales sont projetées sur le TDM thoracique en 3D. Après avoir intégré le profil d'illumination de la baguette au système de repérage, un logiciel dédié permet la représentation spatiale sur imagerie de la dose cumulée de lumière délivrée. Ce travail a été réalisé et validé sur un fantôme de cavité thoracique intra opératoire, puis notre méthode de dosimétrie a été comparée à celle de référence.

Les perspectives sont de pouvoir tester la faisabilité cette nouvelle méthode de dosimétrie chez l'homme et de développer des dispositifs lumineux innovants pour une meilleure standardisation de la PDT pour le MPM.

Mots clés : mésothéliome pleural malin, thérapie photodynamique, dosimétrie, imagerie, repérage spatial

Abstract

Title: Optimizing photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma with dosimetry based on imaging

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a cancer with a poor prognosis due to deceiving treatments. When surgery is part of a multimodal treatment for MPM, it is crucial to combine it with a local adjuvant treatment to kill residual tumour cells. Recently, intrapleural photodynamic therapy (PDT) after surgical resection has appeared to be a promising treatment for MPM. Its success relies essentially on the most complete and homogeneous illumination of the pleural cavity, monitored by light dosimetry. The dosimetry method used today in the United States, with intrathoracic probes collecting the light at 7 strategic locations, does not give information about the light delivered on the whole pleural surface. This research project has a clinical and experimental axis: 1) to set up a phase II clinical trial in Lille University Hospital, combining intrapleural PDT to surgery within a multimodal treatment, 2) to develop an innovative peroperative light dosimetry method by the characterization of a light device and use of imaging.

Clinical trial has started in February 2016, with the seven probes dosimetry method of reference, following the American protocol. An innovative light wand was conceived within the laboratory, as well as the dosimetry system. Four patients have undergone pleurectomy/decortications, intrapleural PDT (with photosensitizer Photofrin®) and adjuvant chemotherapy, without major toxicity. Regarding the experimental project, an illumination profile of the light wand was defined using two complementary methods: power measurements (Watt) and pixel intensity from digital photography. An effective attenuation coefficient was calculated: μ_{eff} = 0.705cm^{-1}. With an electromagnetic spatial tracking system (TrackStar®), we localized in real time the position of the light wand within the pleural cavity and projected its spatial coordinates to the 3D CT scan images. After having inserted the illumination profile of the light wand to the tracking system, a dedicated software allowed the spatial representation on CT images of the cumulated light dose. This work has been completed on an intraoperative thoracic cavity phantom. Our dosimetry method was validated on this phantom and compared to the one of reference.

The perspectives are to test the feasibility of this new dosimetry method in humans, and to develop alternative light devices for a better standardization of the intrapleural PDT technique for MPM.

Keys words : malignant pleural mesothelioma, photodynamic therapy, dosimetry, imaging, spatial tracking

Préambule

Ma thèse de sciences s'est déroulée au sein du laboratoire INSERM U1189 "Onco-thai", dirigée par le Pr Serge MORDON, dont le projet scientifique est intitulé "Thérapies Laser Assistées par l'Image pour l'Oncologie" (*www.onco-thai.fr)*. Le principe est de recourir à l'imagerie pour assister des thérapies minimalement invasives utilisant la lumière laser : en phase préopératoire (simulation du traitement, planification dosimétrique), per-opératoire (imagerie interventionnelle) ou postopératoire (suivi, évaluation thérapeutique).

Les programmes de recherche de l'unité U1189 concernent :

- les cancers localisés de certains organes "pleins" : prostate, cerveau (glioblastome), col de l'utérus, sein, où des thérapies focales par laser interstitiel sont mises en place
- les cancers diffus des cavités péritonéale (carcinose d'origine ovarienne) et pleurale (mésothéliome pleural malin) dans lesquelles sont utilisées des thérapies laser intra-cavitaires
- les cancers localisés à une surface plane : cancer cutané ou lésions précancéreuses comme la kératose actinique

Ma thèse de sciences s'inscrit dans le projet de recherche "MesoPDT", relatif au traitement du mésothéliome pleural malin (MPM) par thérapie photodynamique (PDT) intra-cavitaire au cours d'un traitement multimodal, incluant une chirurgie de résection tumorale. Elle fait suite à une année de Master 2 de recherche effectuée dans ce même laboratoire en 2013-2014, au cours de laquelle j'ai pu initier le projet « MesoPDT » et démarrer des travaux expérimentaux sur la dosimétrie de la PDT pour le mésothéliome.

Ce projet s'effectue en collaboration avec le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique (Pr Arnaud SCHERPEREEL) et du service de Chirurgie Thoracique (Pr Henri PORTE) du C.H.R.U. de Lille. Ce projet a été partiellement financé par la "Fondation ARC pour la recherche sur le cancer" en 2015-2016

Abréviations

- MPM — mésothéliome pleural malin
- PEP — pneumectomie extra pleurale
- P/D — pleurectomie décortication
- PDT — thérapie photodynamique
- eP/D — pleurectomie décortication étendue
- PS — photosensibilisateur
- m-THPC — m-tétrahydroxyphénylchlorine
- IDL — intervalle drogue-lumière
- SG — survie globale
- RMC — résection macroscopiquement complète
- P/L — pleurectomie associée à une lobectomie
- μ_{eff} — coefficient d'atténuation effectif
- EMTS — ElectroMagneticTracking System ou Système de repérage électromagnétique

Introduction générale

Contexte médical et scientifique

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer primitif de la plèvre, liée à une exposition à l'amiante. Son pronostic est sombre avec une médiane de survie inférieure à un an ; ceci est dû en partie à des traitements complexes, aux résultats limités, reposant pour la majorité des patients sur une chimiothérapie palliative. Le traitement chirurgical consiste principalement en deux types d'opération : la pneumonectomie extra-pleurale (PEP) avec résection de la plèvre et du poumon, et la pleurectomie/décortication (P/D) avec résection de la plèvre seule. Le MPM est une tumeur très infiltrante, et même après une résection optimale, il persiste des cellules tumorales responsables de récidives loco-régionales. Un traitement chirurgical doit donc être intégré dans une prise en charge multimodale, comprenant actuellement une chimiothérapie et/ou une radiothérapie péri-opératoire. De nombreuses équipes ont travaillé sur des thérapies intrapleurales per-opératoires, comme la chimiothérapie hyperthermique, immunothérapie ou génothérapie, mais cela sans amélioration significative de la survie des patients. En parallèle, une thérapeutique intrapleurale s'est développée au fil des années : la thérapie photodynamique (PDT) intrapleurale. Elle apparaît aujourd'hui comme un traitement local adjuvant prometteur avec un impact majeur sur la survie et une toxicité moindre. En effet, deux études rétrospectives récentes (1,2) par Friedberg et al. (USA, Philadelphie) ont observé que l'addition de la PDT intrapleurale à la résection chirurgicale et chimiothérapie péri-opératoire augmentait la survie globale des patients, notamment lorsqu'ils étaient traités par P/D étendue (eP/D)(2). La mise à jour récente de leurs travaux fait état de 73 patients avec un MPM de type épithélioïde traités par eP/D entre 2005 et 2013 : la médiane de survie globale et la survie sans progression sont respectivement de 3 années et 1,2 années (3).

La PDT est un traitement oncologique de principe ancien mais relativement nouveau pour le MPM. La réaction photochimique de la PDT repose sur l'interaction de trois composants : un photosensibilisateur (PS), l'oxygène présent dans les tissus traités et une source de lumière (laser), à une longueur d'onde spécifique activant le PS. Il en résulte une production de composés cytotoxiques par les cellules tumorales traitées, induisant ainsi une mort cellulaire. Ce traitement est relativement sélectif du fait que le PS reste plus longtemps dans les cellules tumorales que dans les cellules saines, et que la lumière n'est appliquée que sur les zones à traiter, ici la cavité pleurale. Le principal effet

indésirable de la PDT est la photosensibilisation pouvant persister jusqu'à 6 semaines en fonction du PS utilisé.

Le protocole de PDT intrapleurale suivi par l'équipe de Friedberg lors de ses études était le suivant (4): les patients atteints de MPM recevaient un photosensibilisateur, le porfimer sodium Photofrin® (2mg/kg), au moins vingt-quatre heures avant une chirurgie d'exérèse tumorale maximale (PEP ou P/D). L'illumination de la cavité pleurale était réalisée à l'aide d'une fibre optique placée dans une sonde d'intubation orotrachéale et connectée à une source laser, dont la longueur d'onde était 635 nm. La cavité pleurale était remplie d'une solution diffusante à base d'intralipide à une concentration de 0,01%, dont était également rempli le ballonnet de la sonde d'intubation. L'objectif était de déposer une dose de lumière 60 Joules/cm² sur les surfaces pleurales.

Depuis une trentaine d'années, des photosensibilisateurs efficaces ont été synthétisés. L'hématoporphyrine Photofrin®, et le m-tétrahydroxyphénylchlorine(m-THPC) Foscan® sont utilisés dans le domaine de la pneumologie et chirurgie thoracique. Concernant ces produits, la dose d'administration, l'intervalle drogue-lumière(IDL) ainsi que les doses de lumière correspondantes ont été établis. Les préoccupations actuelles de la recherche se situent plutôt dans l'optimisation et l'uniformisation de l'illumination de la cavité thoracique, espace géométriquement complexe, pour une thérapie photodynamique plus efficace et homogène. L'illumination dépend du dispositif lumineux et de la dosimétrie de lumière. En ce sens, un système de dosimétrie de lumière a été développé par l'équipe de Philadelphie: sept sondes isotropiques sont fixées à des localisations stratégiques dans la cavité thoracique et reliées à un dosimètre, afin d'obtenir la dose de lumière cumulée en temps réel, à chacune des localisations(5). Bien que précise, cette méthode de dosimétrie ne donne qu'un reflet minime de la dose de lumière délivrée à l'ensemble des surfaces pleurales : elle est basée sur des mesures ponctuelles à sept positions et ne renseigne pas sur la dose de lumière entre les capteurs.

Objectifs de la thèse de Sciences

Les deux objectifs principaux de ma thèse de sciences étaient les suivants :

- **mettre en place la PDT intrapleurale dans le cadre d'un essai de clinique de phase II au CHRU de Lille**, associant la PDT intrapleurale au traitement multimodal pour le MPM, en collaboration avec le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, et de Chirurgie

Thoracique ; développer les outils nécessaires à la PDT (dispositif médicaux, appareil de dosimétrie)

- **développer une méthode de dosimétrie péri-opératoire basée sur l'imagerie** afin d'optimiser l'illumination de la cavité pleurale lors du traitement par thérapie photodynamique intrapleurale
-

La **première partie** de ce travail de thèse est intitulée « La thérapie photodynamique pour le mésothéliome pleural malin : d'hier à aujourd'hui et vers un essai clinique ». Le premier chapitre présente le MPM ainsi que la PDT, puis comporte une revue de la littérature concernant la PDT intrapleurale pour le MPM dans le cadre d'une prise en charge multimodale, incluant une chirurgie d'exérèse tumorale maximale. Le deuxième chapitre décrit l'essai clinique de phase II au CHRU de Lille, reprend les étapes nécessaires à sa préparation, le développement au laboratoire des dispositifs médicaux et appareils nécessaires à la PDT, ainsi que son déroulement et les résultats obtenus.

La **deuxième partie** de ce travail est intitulée « Nouvelle approche de la dosimétrie basée sur l'imagerie pour la thérapie photodynamique intrapleurale ». Elle développe chapitre par chapitre :

1) la méthode de dosimétrie pré-opératoire basée sur l'imagerie
2) la caractérisation du profil d'illumination du dispositif lumineux utilisé pour la procédure
3) la méthode de dosimétrie per-opératoire basée sur l'imagerie et utilisant un système de repérage spatial, ayant abouti au dépôt d'un brevet

La **troisième partie** s'intitule « Vers la standardisation de la technique » et traite de nouveaux dispositifs lumineux développés par le laboratoire qui pourraient voir le jour dans le futur proche et rendre la PDT intrapleurale plus reproductible et accessible aux équipes médico-chirurgicales d'aujourd'hui.

Dosimétrie de lumière : rappels et définitions

Le laser émet de la lumière, qui apporte une **énergie** exprimée en Joules (J) et ce, à une **puissance** donnée en Watt (W).

La **fluence** est définie par la dose d'énergie (J) administrée à une surface (cm^2) et est exprimée en en Joules par cm^2 (J/cm^2).

L'**irradiance** correspond à la dose d'énergie délivrée sur une surface et en un temps donné, et est exprimée en Watt par cm^2 (W/cm^2).

Ainsi :

- 1 Watt = 1 Joule/seconde
- Irradiance = Fluence (J/cm^2) / Temps d'irradiation (sec)
  = Irradiance ($J/cm^2/sec$)
  = Irradiance (W/cm^2)

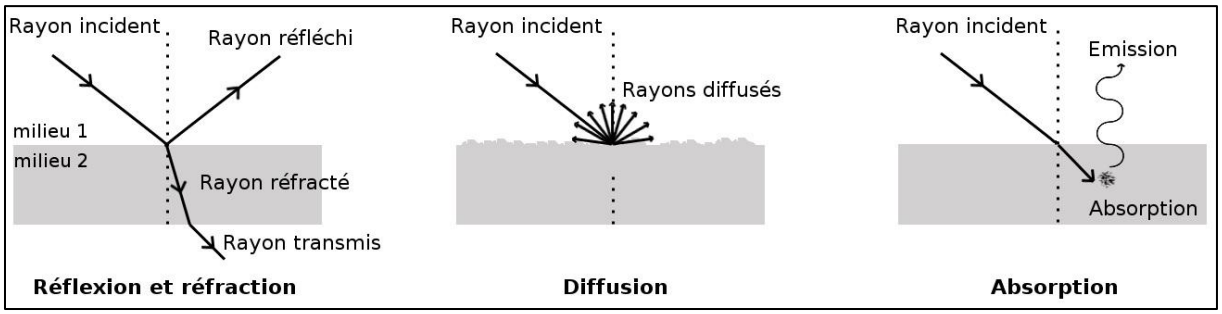
Dans le cas de la PDT, la dose de lumière à délivrer s'exprime en J/cm^2 et la dosimétrie de lumière dépend des paramètres suivants :

- la puissance du laser émise par le laser, exprimée en Watt (W)
- la surface de la cible à illuminée, exprimée en centimètre carré (cm^2)
- le temps d'illumination, exprimé en secondes (s)

Modélisation de l'interaction de la lumière avec un milieu

Un des paramètres essentiels à prendre en compte dans le cadre d'un traitement par thérapie photodynamique est l'interaction de la lumière avec le milieu, ou tissu biologique, auquel elle s'expose. Ce paramètre s'inscrit dans le domaine de la biophotonique et découle des paramètres optiques du rayonnement lumineux (page précédente) et des propriétés optiques du tissu (6).

Les photons subissent plusieurs phénomènes lors de leur interaction avec la matière qui sont les suivants : la réflexion, l'absorption et la diffusion, illustrés sur le schéma suivant.



http://harold-clenet.com/?page_id=250

- **La réflexion**

Le phénomène de réflexion intervient quand la lumière est réfléchie lors de son incidence sur un matériel. Il dépend de la valeur de l'indice de réfraction de ce milieu qui est une caractéristique propre au milieu. Par exemple, le vide a pour indice 1, l'eau 1,33, les lipides 1,46 et les protéines 1,6.

Si la nature de la surface est lisse ou rugueuse, la réflexion sera spéculaire ou diffuse.
La valeur du taux de réflexion dépend de l'angle d'incidence et du rapport des indices des deux milieux, et est défini par :

R = flux d'énergie réfléchi / flux d'énergie incident

- **L'absorption**

Lorsqu'il y'a absorption, l'énergie lumineuse est transmise au tissu. Si l'énergie du photon est égale à l'énergie électronique de la molécule rencontrée, le photon est absorbé. La molécule entre dans un état excité.

Le taux de fluence (ou a quantité de photons non absorbés) est : $\phi = \phi_0 .\exp(-\mu_a z)$

μ_a : coefficient d'absorption (dépend du milieu et de la longueur d'onde) ;
z : distance parcourue par la lumière ;
ϕ_0 : taux de fluence initiale
Φ : taux de fluence après la traversée d'une épaisseur z

L'absorption dans les tissus biologiques dépend de la concentration d'eau et de la quantité d'hémoglobine présente dans les vaisseaux.

- **La diffusion**

La diffusion a lieu quand une onde électromagnétique rencontre une particule d'indice de réfraction différent du milieu dans lequel elle se trouve. Les photons reçus par la matière sont dispersés dans toutes les directions de l'espace.

- Isotrope

La diffusion isotrope apparait lorsque la taille des particules du milieu est petite devant la longueur d'onde de la lumière qui le traverse et est aussi appelée diffusion de Rayleigh.
La quantité de photons non diffusés est : $\phi = \phi_0 .\exp(-\mu_s z)$

μ_s : coefficient de diffusion (dépend du milieu et de la longueur d'onde) ;
z : distance parcourue par la lumière ;
ϕ_0 : quantité initiale de photons
Φ : quantité de photons restant après la traversée d'une épaisseur z

- anisotrope

Ce cas intervient lorsque la taille des particules est du même ordre ou plus grande par rapport à la longueur d'onde. Les photons sont toujours diffusés dans toutes les directions mais certaines sont privilégiées (la même direction que l'onde incidente). C'est la diffusion de Mie.

L'anisotropie est définie grâce à $g = \cos(\theta)$, **g** : facteur d'anisotropie, θ : angle de diffusion privilégié.

Si g = 0, la diffusion est isotrope (la diffusion de Rayleigh est un cas particulier de la diffusion de Mie).
Si g = 1, la lumière se propage sans être diffusée.
On obtient un coefficient de diffusion réduit : $\mu_s' = \mu_s (1-g)$

Dans le cas d'une diffusion anisotrope, à une certaine distance, les photons ont subi de nombreuses diffusions. On dit qu'ils ont perdu leur mémoire balistique. Un point situé loin de la source reçoit donc des photons de toutes les directions. La diffusion peut être considérée isotrope.

On définit un coefficient pour prendre en compte tous ces phénomènes (absorption et diffusion isotrope/anisotrope) : le coefficient de d'atténuation effectif μ_{eff} en cm^{-1}.

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu a(\mu a + \mu s')}$$

On peut ainsi modéliser l'atténuation du taux de fluence lors de l'interaction lumière matière grâce à la **loi de Beer-Lambert :**

$$I = I_0.\exp(-\mu_{eff}.\, z)$$

I_0 : intensité incidente et I : intensité sortante ; z : distance parcourue par la lumière.

PARTIE I

La thérapie photodynamique pour le mésothéliome pleural malin: d'hier à aujourd'hui et vers un essai clinique

Introduction de la partie I

Le mésothéliome pleural malin est un cancer dont la prise en charge est encore très complexe aujourd'hui, depuis son diagnostic jusqu'à son traitement. Le MPM reste une pathologie incurable, au pronostic mauvais. Les traitements multimodaux basés sur la résection chirurgicale sont ceux qui apportent le plus grand bénéfice sur la survie des patients. Leur objectif premier est la résection macroscopiquement complète de la tumeur. Il est cependant essentiel de combiner la chirurgie à un traitement qui puisse tuer les cellules tumorales résiduelles microscopiques. Les chimiothérapies intrapleurales ou la radiothérapie hémi-thoracique n'ont pas été retenus du fait de leur inefficacité ou de leur toxicité.

La thérapie photodynamique est un traitement oncologique d'utilisation ancienne et aux domaines d'application variés en cancérologie. Les premiers essais cliniques rapportant l'association de la PDT intrapleurale à un traitement chirurgical du MPM remontent au début des années 1990. Il s'agissait essentiellement d'essais de phase II qui en plus d'une toxicité parfois non négligeable, n'avaient pas alors démontré de bénéfice sur la survie des patients. Par la suite, l'équipe du Pr Friedberg à Philadelphie (USA) a publié en 2011 et 2012 des résultats prometteurs de deux études rétrospectives sur la PDT intrapleurale comme traitement local adjuvant à la résection chirurgicale, avec un impact majeur sur la survie globale des patients et une toxicité moindre.

Cette première partie reprend l'application de la PDT dans le traitement du MPM depuis les premiers essais cliniques jusqu'à la mise en place d'un essai clinique au sein du CHRU de Lille qui a débuté en 2016. Le **premier chapitre** expose tout d'abord les notions essentielles à savoir concernant le MPM et la PDT intrapleurale, puis l'historique de leur association thérapeutique en clinique, au travers d'une revue de la littérature. Le **deuxième chapitre** décrit l'essai clinique de phase II promue par le CHRU de Lille et coordonné par le Pr Arnaud SCHERPEREEL (Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, CHRU de Lille), mon implication en tant que thésarde et clinicienne, avec la conception de dispositifs lumineux et de dosimétrie, son déroulement et ses résultats, ainsi que les difficultés rencontrées.

Chapitre 1 : Place de la thérapie photodynamique dans le traitement du mésothéliome pleural malin

1.Introduction

A ce jour, il n'y a pas de traitement curatif pour le mésothéliome pleural malin (MPM), tumeur rare et agressive, avec un diagnostic à un stade le plus souvent localement avancé. La chimiothérapie palliative (par sels de platine et pémétrexed) ne permet pas d'obtenir une survie globale (SG) satisfaisante (inférieure à un an) du fait d'une grande chimiorésistance du MPM. Lorsque le stade du MPM et l'état clinique du patient le permettent, un traitement multimodal incluant une exérèse tumorale chirurgicale peut être envisagé, soit par pneumonectomie extra-pleurale soit par pleurectomie/décortication. Cependant, l'exérèse complète de cette tumeur très infiltrante est extrêmement difficile, et la récidive est le plus souvent inévitable. Il est donc essentiel d'associer à cette chirurgie un traitement local adjuvant efficace, afin de tuer les cellules tumorales résiduelles. La radiothérapie hémi-thoracique n'a qu'un usage très limité dans le cadre du MPM du fait de la présence d'organes nobles avoisinants (cœur, poumons, œsophage, …). Les thérapies intrapleurales per-opératoires, comme la chimiothérapie hyperthermique à base de platine, n'ont pas démontré de bénéfice de survie (7) ou sont encore en cours d'évaluation. La thérapie photodynamique, réalisée en intraopératoire après résection tumorale maximale, s'est affirmée peu à peu comme un traitement local adjuvant avec du potentiel.

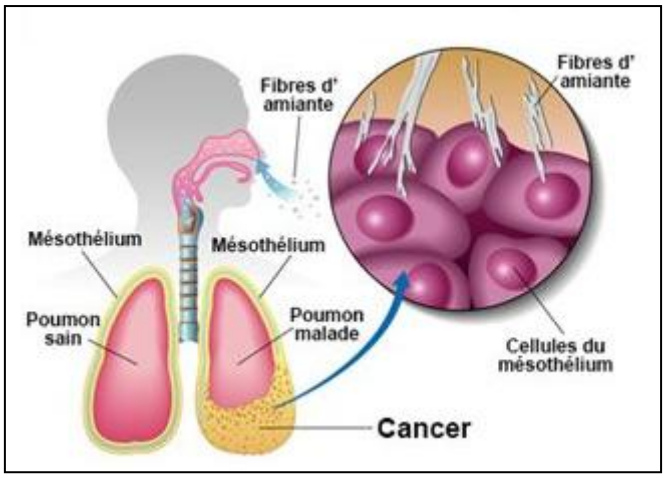
Ce chapitre décrit la pathologie du MPM, les principes oncologiques de la PDT et son application à la cavité pleurale. Ensuite, l'ensemble des essais cliniques où la PDT a été associée à un traitement chirurgical du MPM, et dont les résultats ont été publiés, sont décrits et analysés. Ce chapitre a pour objectif d'introduire la thématique et de comprendre comment la PDT est devenue aujourd'hui un traitement avec du potentiel pour améliorer le pronostic des patients atteints de MPM.

2. Présentation du mésothéliome pleural malin

2.1. Epidémiologie et présentation clinique

Le MPM est un cancer primitif de la plèvre dont le principal facteur étiologique est une exposition antérieure à l'amiante (Figure 1), le plus souvent professionnelle (70%) mais parfois environnementale ou domestique.

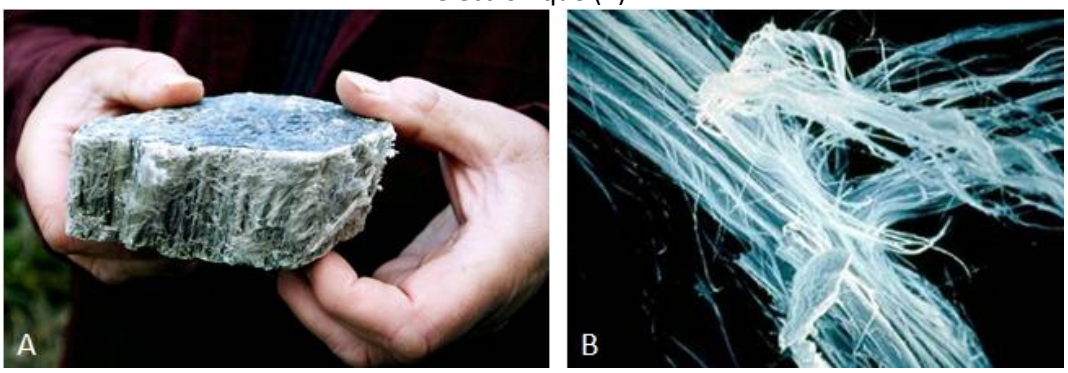
Figure 1 : Le mésothéliome pleural malin est le plus souvent en lien avec l'inhalation de fibres d'amiante



Source : http://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/pleural.htm

On distingue deux variétés de fibres d'amiantes : les serpentines (ou chrysotile) et les amphiboles avec l'amosite, l'actinolite, l'atremolite, l'anthophyllite et le crocidolite. Ces fibres ont été amplement utilisées dans l'industrie, surtout dans le secteur du bâtiment et de la construction navale et ferroviaire, pour leurs propriétés physiques et chimiques exceptionnelles (isolation thermique, résistance mécanique, résistance au feu, aux agressions chimiques, élasticité) et leur faible coût (Figure 2).

Figure 2 : Morceau d'amiante (chrysotile) (A) ; Fibres d'amiante (crocidolite) au microscope électronique (B)



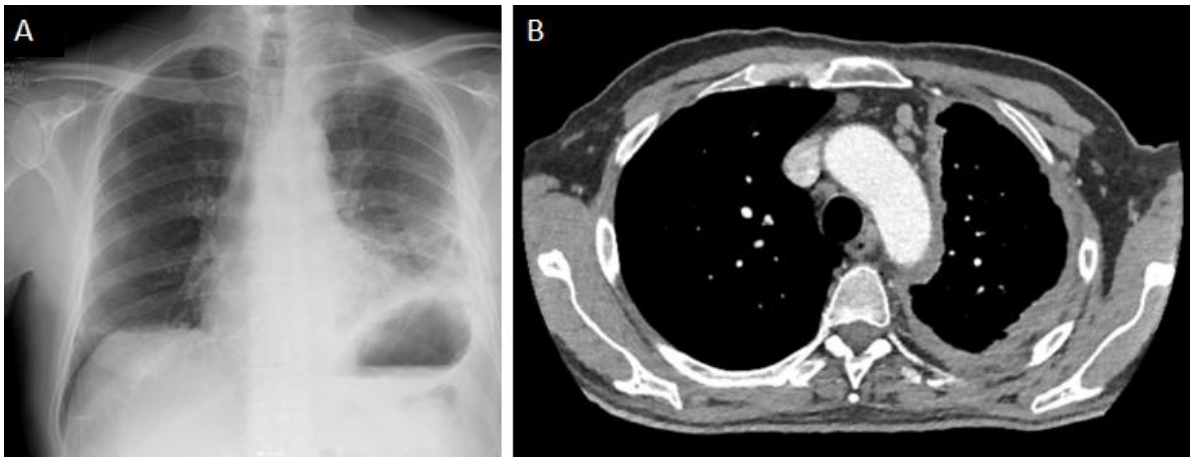
Sources : (A) http://ab-culture.over-blog.com/article-un-industriel-poursuivi-dans-le-dossier-de-l-amiante-40008932.html (B) http://www.expertise-amiante.fr/Proprietes.htm

Du fait de leur très petite taille, les fibres d'amiante sont inhalées et migrent de la périphérie du poumon jusqu'à la plèvre, conduisant à un phénomène d'inflammation chronique avec des mécanismes de réparation de l'ADN, jusqu'à une carcinogénèse(8). Ce pouvoir cancérigène a été identifié dès la fin du vingtième siècle, et définitivement prouvé en 1960 (9). Ainsi, l'usage des fibres d'amiante a été progressivement restreint ou interdit dans de nombreux pays. Cette interdiction est intervenue en France seulement en 1997, et en 2005 dans l'Union Européenne. Trente à cinquante ans s'écoulent généralement entre le début de l'exposition à l'amiante et le diagnostic de MPM. D'autres facteurs de risque sont évoqués pour le MPM (10): l'inhalation de certaines fibres naturelles (érionite,…) ou industrielles (céramiques), les radiations ionisantes ou bien l'implication du virus simien 40 (SV40, virus à ADN), très débattu. Cependant, l'inhalation de fibres d'amiante reste le principal agent causal du MPM. Contrairement à bien d'autres cancers, le tabagisme n'est pas un facteur de risque de MPM. Sur le plan génétique, une mutation germinale du gène BAP1 (BRCA1-associated protein 1) a été mise en évidence dans de rares cas familiaux de MPM, puis dans des cas sporadiques de MPM (11).

Entre les années 2000 et 2009, le nombre de décès par mésothéliome en France était évalué à environ 1000 par an(12). Depuis 2012, la déclaration du MPM est obligatoire, et ceci va permettre une meilleure estimation de son incidence en France par le programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). Compte tenu du délai de latence habituel entre l'exposition à l'amiante et le diagnostic, un pic de MPM est attendu en Europe dans la prochaine décennie(13). L'amiante est encore extrait massivement aujourd'hui par certains pays (Russie, Chine, Brésil,…) et utilisé par de nombreux pays émergents ou en voie de développement, comme l'Inde. On peut alors craindre une augmentation importante du nombre de MPM dans certaines régions du monde dans les décennies à venir.

La présentation clinique du MPM est souvent insidieuse et aspécifique, avec des symptômes tardifs, amenant à un diagnostic de la maladie à un stade souvent localement avancé. Les patients sont en majorité des hommes, de plus de 60 ans, pouvant présenter une altération de l'état général, une dyspnée, une douleur thoracique ou une toux. L'atteinte métastatique est très rare au moment du diagnostic. Le premier examen d'imagerie est généralement une radiographie de thorax (Figure 3A), qui révèle un épanchement pleural unilatéral et/ou un épaississement pleural. Le scanner (TDM) thoracique (Figure 3B)peut retrouver également un épanchement pleural, un épaississement pleural circonférentiel diffus ou nodulaire et/ou une rétraction de l'hémithorax (10).

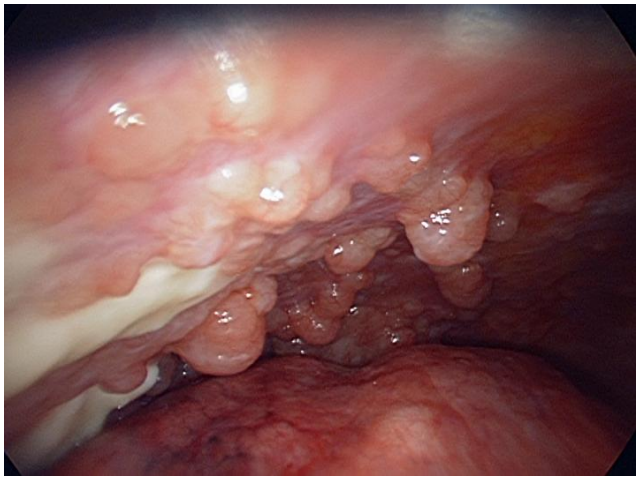
Figure 3 : Présentation d'un patient avec mésothéliome pleural malin gauche stade pT3N2M0 à la radiographie de thorax (A) et à la TDM thoracique (B)



Source : Pneumologie et Oncologie Thoracique du C.H.R.U. de Lille

Il est recommandé de poser le diagnostic de MPM sur des biopsies pleurales et non sur le liquide pleural, pour limiter les erreurs diagnostiques. L'examen de référence est la thoracoscopie médicale ou chirurgicale (Figure 4)qui permet une exploration complète de la cavité pleurale et la réalisation de biopsies multiples et dirigées (10).

Figure 4 : Thoracoscopie avec présence de bourgeons tumoraux de mésothéliome au niveau de la plèvre pariétale



Source : http://www.respir.com/doc/abonne/examens-complementaires/endoscopie/EndoscopiePlevreGestesTechniquesMesotheliome.asp

Les sous-types histologiques du mésothéliome pleural malin diffus sont les suivants: épithélioïde (le plus fréquent), sarcomatoïde (plus rare et de moins bon pronostic), biphasique (présence d'environ 10% de contingent cellulaire épithélioïde et sarcomatoïde) ou bien desmoplastique. Ceux-ci sont décrits dans la classification histologique des tumeurs pulmonaires et pleurales de 2015 de l'OMS

(14). La stadification du MPM est effectuée à partir de la classification TNM des tumeurs pleurales (15), établie par le panel international d'experts en 1995, l'IMIG (International Mesothelioma Interest Group). Elle est décrite dans l'Annexe 1. Cette classification est essentiellement chirurgicale, post-opératoire, et donc peu adaptée aux patients non candidats à un traitement chirurgical.

Le pronostic du MPM est mauvais avec une médiane de survie inférieure à un an dans le cas d'un traitement par chimiothérapie exclusive(16). Ceci est dû, en partie, au retard de diagnostic et de prise en charge, liés aux symptômes tardifs et non spécifiques de cette maladie, et à un traitement décevant, reposant essentiellement sur la chimiothérapie palliative.

2.2. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du MPM est limitée, du fait de sa découverte à un stade souvent localement avancé, de l'absence de stadification clinique fiable (classification IMIG 1995) et du manque d'essais cliniques de phase III, dans un contexte de pathologie rare. A ce jour, l'arsenal thérapeutique du MPM comprend la chimiothérapie, la résection tumorale chirurgicale intégrée dans un traitement multimodal et la radiothérapie, associés à des soins de support (soutien nutritionnel, psychologique, prise en charge de la douleur, ...).

Chimiothérapie

Dans la majorité des cas, le patient présente une tumeur trop infiltrante localement ou une altération de l'état général, ne permettant pas une prise en charge chirurgicale, et son traitement repose alors sur une chimiothérapie palliative exclusive. Depuis l'essai randomisé de Volgelzang *et al* en 2004(16), le traitement de référence en première ligne repose sur une chimiothérapie à base de sel de platine et pémétrexed, pour une durée classique de 6 cures. Plus récemment, l'essai clinique de phase III "MAPS" a démontré l'intérêt de l'adjonction d'un traitement antiangiogénique par bevacizumab (anticorps monoclonal anti-VEGF) à ce doublet de chimiothérapie(17).La médiane de SG était significativement supérieure (HR=0.67; 95%CI [0.61-0.94]; *p*= 0.015) dans le groupe avec une maintenance par bevacizumab (18,8 mois) que dans celui avec surveillance seule (16 mois) après six cures de chimiothérapie par cisplatine et pémétrexed. Dans le cadre d'un traitement multimodal avec chirurgie, une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante à base de sel de platine et pémétrexed est également recommandée.

Immunothérapie et thérapies ciblées

Devant l'efficacité limitée des chimiothérapies cytotoxiques, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires pour les patients non opérables. L'immunothérapie, actuellement en plein essor en oncologie, a montré des résultats satisfaisants (18)dans le cadre d'essais cliniques, comme les thérapies ciblant la mésothéline (une molécule de surface des cellules mésothéliales), la thérapie génique et cellulaire ou bien les oncovirus. Parmi les traitements évalués, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires paraissent prometteurs(19), avec de multiples molécules à l'étude, seules ou en combinaison avec une autre immunothérapie ou de la chimiothérapie. Les données préliminaires de l'essai clinique randomisé de phase II MAPS 2 compare un traitement par Nivolumab à une bithérapie par Nivolumab + Ipilimumab, après une première ligne de chimiothérapie par platine et pémétrexed. L'objectif principal a été atteint avec un taux de contrôle de la maladie à douze semaines de traitement de 50% dans le bras Nivolumab + Ipilimumab versus 44,4% pour le bras Nivolumab. Respectivement, le taux de réponse global était de 25,9% et 18,5% et la toxicité était acceptable (20). D'autres thérapies ciblées ont montré leurs efficacités ou sont encore à l'étude, comme les anti-angiogéniques (nintédanib) ou les traitements ciblant les altérations tumorales génétiques ou épigénétiques du MPM (*Focal adhesion kinase* inhibitors, tazemetostat) (21).

Radiothérapie

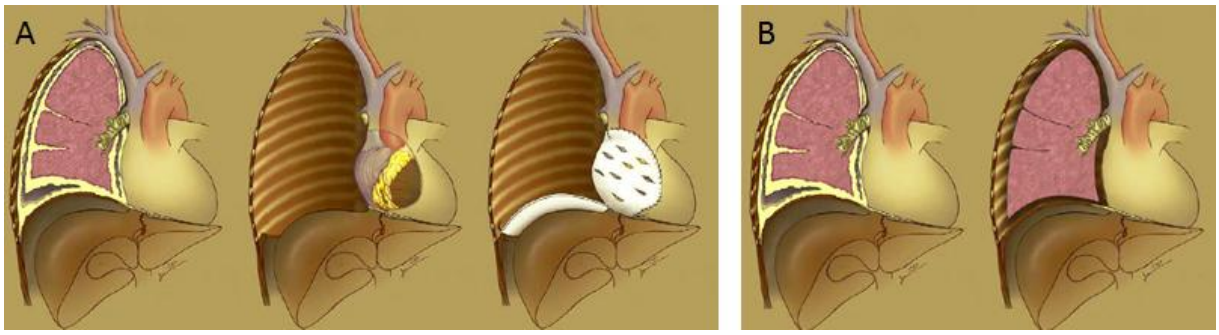
La radiothérapie peut être proposée au patient à visée antalgique en cas d'infiltration tumorale de la paroi thoracique ou la présence de nodules sous-cutanés douloureux. Elle peut également être à visée prophylactique en irradiant les orifices de trocarts et/ou la cicatrice de thoracotomie pour prévenir l'ensemencement tumoral de la paroi et la formation de nodules de perméation. Cette indication est encore débattue aujourd'hui avec des études présentant des résultats discordants (22,23). Dans le cas d'un traitement multimodal avec pneumonectomie extrapleurale, la radiothérapie hémi-thoracique adjuvante a pour objectif d'améliorer le contrôle local et de prévenir les récidives, mais comporte une toxicité importante du fait d'organes nobles avoisinants.

Traitement chirurgical

La chirurgie de résection tumorale offre au patient la meilleure chance de survie, et une cyto-réduction chirurgicale devrait être réalisée lorsque la résection macroscopique complète (RMC) est jugée réalisable (24).Ce traitement à visée curative n'est pas validé à ce jour dans les recommandations francophones et internationales et doit être envisagé au sein d'une équipe expérimentée et dans le cadre d'un traitement multimodal, associé à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Deux types de chirurgie sont réalisées en pratique clinique(25): la pneumectomie extra pleurale (PEP), en perte de vitesse actuellement, et la pleurectomie décortication (P/D). La PEP

correspond à la résection "en bloc" du poumon et de la plèvre, élargie au péricarde et diaphragme homolatéral (Figure 5A), alors que la P/D correspond à l'exérèse de la plèvre pariétale et décortication de la plèvre viscérale (Figure 5B), en épargnant le poumon. En fonction de l'envahissement tumoral, la P/D peut également être élargie au péricarde et diaphragme: il s'agit de la P/D étendue (eP/D). Le pleurectomie associée à une lobectomie (P/L) est aussi une possibilité, mais plus rarement réalisée.

Figure 5 : Pneumonectomie extra-pleurale (A) et pleurectomie/décortication (B)



Sources : Rice et al, Surgery for malignant pleural mesothelioma, Annals of diagnostic pathology 2009 (25)

La PEP n'est envisageable qu'à un stade limité du cancer et chez des patients très sélectionnés, car elle comporte une mortalité (5%) et une morbidité (>50%) per-opératoires élevées, ainsi qu'un risque d'altération de la qualité de vie non négligeable. Peu de patients sont donc candidats à cette chirurgie. La P/D, moins invalidante, peut être envisagée pour plus de candidats mais ne correspond pas à une résection carcinologiquement satisfaisante et le risque de récidives loco-régionales est élevé.

Dans la méta-analyse de Cao *et al* (26), les données de sept études sur la PEP (n=632) et la eP/D (n=513) ont été analysées. La comparaison de ces deux groupes a démontré de manière significative une plus faible mortalité péri-opératoire (2,9% versus 6,8%, p=0,02) et morbidité (27,9% versus 62%, p<0,0001) pour les patients bénéficiant d'une eP/D par rapport à une PEP. La médiane de survie globale variait de 13 à 29 mois pour l'eP/D et de 12 à 22 mois pour la PEP. Une autre étude rétrospective de Flores *et al*(27)retrouve une médiane de SG plus élevée chez les patients traités par eP/D que par PEP (16 mois versus 12 mois, p<0.001). Cependant, il est difficile de comparer ces deux techniques chirurgicales très différentes, du fait de l'absence d'essai randomisé, de protocoles de thérapies néo-adjuvantes et adjuvantes différentes entre les équipes et les deux types de techniques, et de définitions hétérogènes de la morbidité post-opératoire. Les pratiques chirurgicales actuelles montrent de manière globale un délaissement progressif de la PEP au profit de l'eP/D. En l'absence

de recommandations scientifiques, la chirurgie la plus adaptée est celle qui permet une RMC, compte tenu de la tumeur et des comorbidités du patient.

Cependant, même après une résection chirurgicale optimale (PEP ou eP/D), il persiste toujours des cellules tumorales microscopiques. Dans le but d'améliorer le contrôle local de cette maladie, de nombreuses équipes ont étudier l'effet d'une thérapie intrapleurale associée ou non à une chirurgie d'exérèse par PEP ou P/D, comme la chimiothérapie hyperthermique à base de cisplatine, l'immunothérapie (interféron gamma ou interleukine-2) ou la thérapie génique (7). Cependant ces études ne sont pas concluantes devant le faible effectif des populations, l'absence de bénéfice sur la survie, et la présence d'effets indésirables trop importants. Dans le cadre d'une approche multimodale essentielle pour améliorer le pronostic du MPM, la thérapie photodynamique intra opératoire pourrait également faire partie d'un traitement réunissant une prise en charge chirurgicale suivie d'une chimiothérapie.

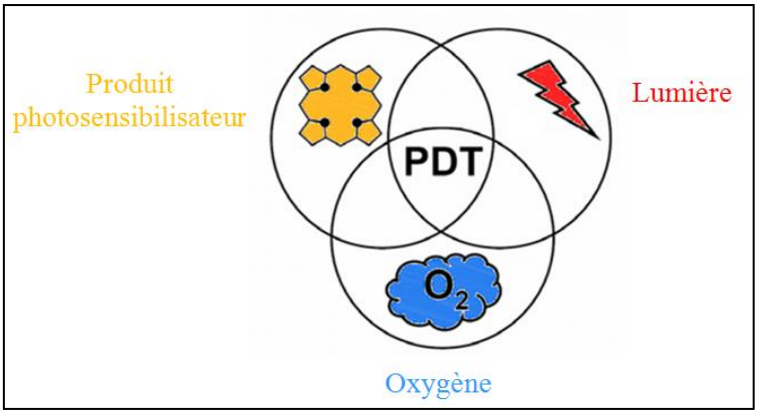
3. Thérapie photodynamique intrapleurale

3.1. Principes de la thérapie photodynamique

L'effet photodynamique

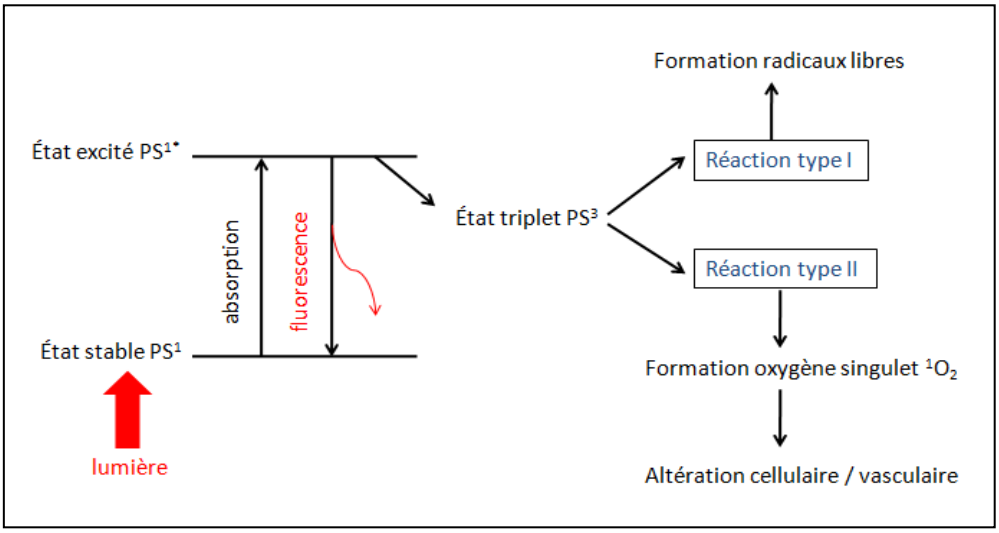
La PDT a été admise comme traitement oncologique depuis les années 1970 par Dougherty et ses collègues(28). Trois éléments sont nécessaires pour déclencher la réaction photochimique de la PDT : un photosensibilisateur (PS), de l'oxygène (présent dans les tissus) et de la lumière à une longueur d'onde spécifique activant le PS (Figure 6). Aucun de ces éléments n'est toxique seul, mais ensemble, ils entraînent au sein du tissu traité une cascade de réactions entraînant la mort des cellules tumorales.

Figure 6 :Trépied de la thérapie photodynamique



Lorsqu'il est exposé à une source de lumière à une longueur d'onde correspondant à son spectre d'absorption, le PS est excité d'un état basal (PS^1) à un premier état excité singulet (PS^{1*}). A partir de cet état instable, il peut perdre son énergie et retourner directement à son état basal en émettant de la chaleur ou de la fluorescence (qui peut être utilisée pour le diagnostic), ou bien il peut se convertir à un état triplet (PS^3), où il réagira avec les molécules du tissu environnant. Le PS à l'état triplet excité peut réagir de deux manières : la réaction de type I et de type II. Dans le cas de la réaction de type I, le PS réagit avec un substrat devant la présence d'oxygène pour former des radicaux et est ensuite détruit. Dans la réaction de type II, l'énergie du PS excité (PS^{1*}) est transmise à l'oxygène pour former l'oxygène singulet ($^1O_2$). Le PS retourne à son état fondamental et est prêt pour une nouvelle absorption de lumière. L'oxygène singulet est une espèce très réactive, responsable d'une réaction d'oxydation, entrainant une toxicité cellulaire et vasculaire. La réaction de type II est considérée comme étant à la base de l'effet photodynamique (Figure 7).

Figure 7 : Réaction photochimique. Le photosensibilisateur à l'état stable (PS^1) passe à un état excité singulet (PS^{1*}) lorsqu'il est exposé à la lumière, puis se convertit en un état triplet (PS^3) et produit des radicaux libres et de l'oxygène singulet ($^1O_2$)



PS=photosensibilisateur

L'effet thérapeutique de la PDT dépend donc de la concentration de PS et d'oxygène dans les tissus traités, des caractéristiques de la lumière appliquée à ces tissus (longueur d'onde, puissance de la source de lumière, durée d'illumination, …) et également de l'interaction lumière/tissu qui dépend des caractéristiques biologiques du tissu en question. Ce dernier point est plus amplement détaillé avant le début de cette partie, en rappel « Modélisation de l'interaction de la lumière avec un milieu ».

L'action antitumorale de la PDT est basée sur l'effet cytotoxique via les trois mécanismes de mort cellulaire (apoptose, nécrose, autophagie), la destruction du réseau vasculaire tumoral par agrégation plaquettaires (thrombose des néo-vaisseaux) et altération de la perméabilité vasculaire, et une réponse immunitaire antitumorale(29). L'importance de l'implication du système immunitaire dans les traitements anticancéreux est bien établie aujourd'hui, et la PDT présente un effet immunostimulant intéressant. L'apoptose et la nécrose cellulaire induite par la PDT ont pour conséquence une réponse inflammatoire importante, médiée par des cytokines et chimiokines, qui va potentialiser la présentation de l'antigène tumoral au système immunitaire, dont les lymphocytes T. L'action cytotoxique envers les cellules tumorales de ces lymphocytes T va pouvoir se mettre en place. En parallèle, une partie de ces lymphocytes T qui ont été en contact avec l'antigène tumoral vont persister en tant que lymphocytes T mémoire, et pourront prévenir les récidives tumorales, ou du moins leur intensité(30).

Application clinique de la PDT

L'effet de la PDT dépend du type et de la dose du PS utilisé, de l'intervalle entre l'injection du PS et l'illumination, soit l'intervalle drogue-lumière, de la dose de lumière délivrée (J/cm²) et de la concentration d'oxygène dans les tissus. Le principal effet indésirable de la PDT est la photosensibilisation pouvant persister jusque 6 semaines après le traitement, selon les PS utilisés. Ceci peut être évité par des mesures d'éviction de la lumière après administration du PS. La PDT peut également être toxique au tissu sain avoisinant, en cas de surdosage de lumière et provoquer une brûlure ou rarement une nécrose. L'un des intérêts de la PDT comme traitement oncologique réside dans sa moindre toxicité et sa relative sélectivité tumorale, avec un PS capable de se diriger et de rester plus longtemps dans les cellules tumorales que dans les cellules saines, et avec une illumination restreinte à la zone tumorale à traiter.

La PDT trouve de nombreuses applications dans le domaine de l'oncologie, de la pré-clinique jusqu'à la clinique : traitement du glioblastome, du cancer de la prostate, de la carcinose péritonéale du cancer de l'ovaire, de la kératose actinique, du mésothéliome pleural malin, de l'obstruction bronchique secondaire à un cancer pulmonaire, de l'endobrachy-œsophage, ...On distingue la PDT interstitielle (pour le cancer de la prostate par exemple) de la PDT intra-cavitaire (pour le MPM par exemple).

3.2. La thérapie photodynamique intrapleurale en pratique

Aujourd'hui, la PDT intrapleurale est pratiquée dans d'autres pathologies que le MPM et ceci dans plusieurs pays (Etats-Unis, Russie, Taiwan) : métastase pleurale du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (31,32), ou du thymome (31). Concernant le MPM, elle est essentiellement réalisée aux Etats-Unis par l'équipe du Pr Friedberg(1,2). Nous parlerons donc ici de la PDT intrapleurale comme elle se pratique par cette équipe américaine.

La PDT intrapleurale se déroule en deux temps :

1) **injection intraveineuse d'un produit photosensibilisateur** entre 24 et 48 heures avant le geste chirurgical

2) **illumination intra-opératoire de la cavité pleurale**, après une résection maximale de la tumeur pleurale, par une source laser à une longueur d'onde appropriée et jusqu'atteinte d'une dose de lumière spécifique

Photosensibilisateurs

Un PS est défini par son absorption spectrale de la lumière et sa capacité à produire une réaction photochimique de type II, et donc de l'oxygène singulet. Il existe une grande variété de PS aujourd'hui, mais ceux utilisés pour la PDT intrapleurale du MPM sont le porfimer sodium Photofrin® et m-tétrahydroxyphénylchlorine (m-THPC) Foscan®. Le Photofrin®, un dérivé de l'hématoporphyrine, est un PS de première génération. C'est le premier PS utilisé historiquement pour la PDT. Le Foscan®, un dérivé des chlorines, est un PS de seconde génération. Il a un taux de production d'oxygène singulet bien supérieur à celui du Photofrin®, nécessitant un temps d'illumination moins long. Leurs caractéristiques de prescription sont exposées dans le Tableau 1. Une photosensibilisation de la peau persiste de 4 à 12 semaines pour le Photofrin®, et de 2 à 4 semaines pour le Foscan®, du fait d'une élimination plus rapide du produit (33). La demi-vie plasmatique du Foscan® est de 65 heures contre 17 jours pour le Photofrin®. Depuis 2011, le Photofrin® a été reconnu par la FDA comme indiqué pour le traitement par PDT du MPM.

Tableau1 : Caractéristiques des photosensibilisateurs utilisés pour traiter le mésothéliome

Photosensibilisateur	Molécule	Posologie (mg/kg)	IDL (jour)	Longueur d'onde (nm)	Dose de lumière (J/cm²)
Photofrin®	porfimer sodium	2	1-2	630	30-60
Foscan®	m-THPC	0,1	4-6	652	10

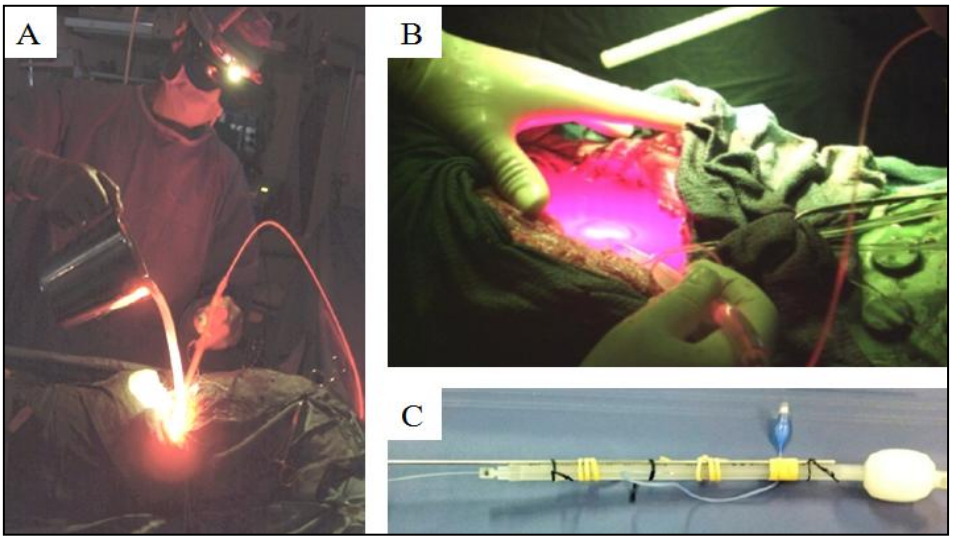
IDL=intervalle drogue-lumière, m-THPC= m-tétrahydroxyphénylchlorine

Illumination et dose de lumière

Grâce aux progrès technologiques des dernières décennies, l'illumination est maintenant réalisée à l'aide de diodes lasers qui délivrent une lumière à une longueur d'onde spécifique, avec un rayonnement focalisé et une puissance élevée. Le développement des fibres optiques, connectées au laser, permet l'illumination de localisations complexes comme les organes creux (bronches, œsophage) ou les organes solides (prostate), pour la PDT interstitielle. Dans le cas de la cavité pleurale, la fibre optique est disposée dans une sonde d'intubation orotrachéale, avec à son extrémité un ballonnet rempli de solution diffusante d'intralipide (figure 8 C). Ce dispositif est

déplacé dans la cavité pleurale, elle-même remplie de cette solution diffusante d'intralipide(Figure 8 A et B), afin d'obtenir une illumination la plus homogène possible (4).

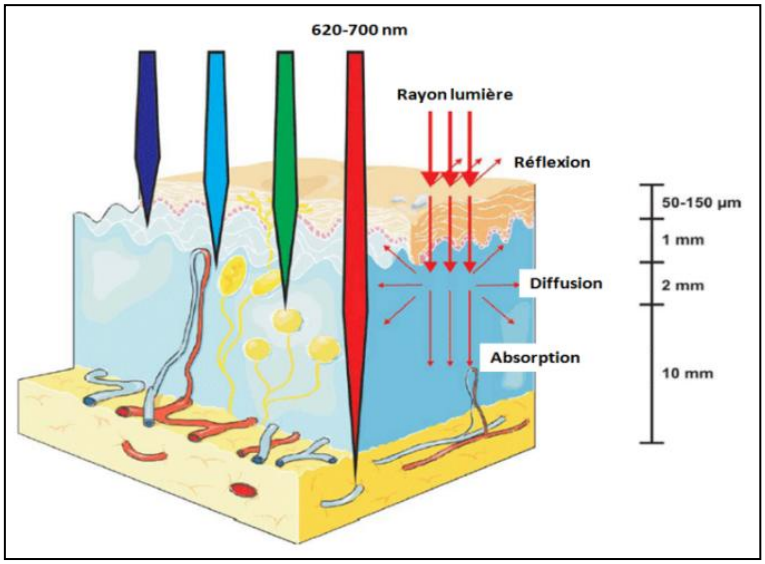
Figure 8 : Thérapie photodynamique intrapleurale du mésothéliome pleural malin; illumination de la cavité pleurale (A et B) et baguette lumineuse (C)



Source: Friedberg et al, Photodynamic therapy as an innovative treatment for malignant pleural mesothelioma, SeminThoracCardiovasc 2009(34)

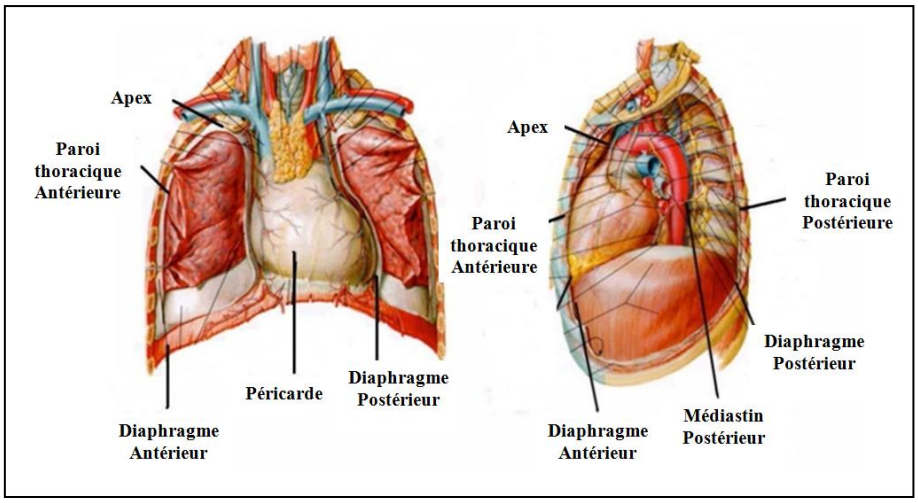
La profondeur de pénétration de la lumière dans un tissu dépend de sa longueur d'onde. La lumière rouge est celle qui permet la pénétration la plus profonde, jusqu'à un maximum de 10 mm, et est donc utilisé pour la PDT du MPM avec le Photofrin® (Figure 9).

Figure 9 : Profondeur de pénétration de la lumière rouge dans les tissus



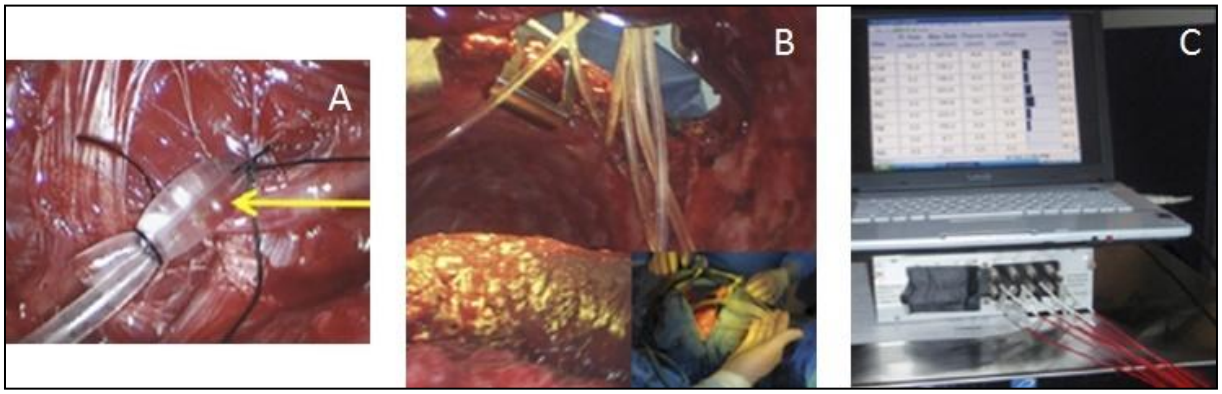
La dose de lumière à délivrer sur les surfaces pleurales pour la PDT intrapleurale varie de 10 à 60 joules par cm², en fonction du PS utilisé, de l'application clinique et des équipes scientifiques. Afin de délivrer cette dose de lumière, la dosimétrie intra-opératoire est un pilier primordial de la PDT intrapleurale. Celle-ci est complexe du fait de la géométrie de la cavité pleurale. Des sondes isotropiques sont fixées à la paroi thoracique et collectent la lumière tout autour de leurs extrémités sphériques. L'équipe de Friedberg et Zhu à Philadelphie(5)a développé un système de dosimétrie intra-opératoire avec sept sondes isotropiques fixées à des localisations stratégiques de la cavité pleurale (Figure 10), connectées à un dosimètre, permettant d'obtenir la dose de lumière cumulée en temps réel à chacune des localisations (Figure 11).

Figure 10 : Localisation des sept sondes isotropiques dans la cavité pleurale



Source : Zhu et al, Dosimetry in pleural photodynamictherapy, J NatlComprCancNetw 2012(35)

Figure 11 : Sondes isotropiques fixées à la paroi thoracique (A et B) et connectées au dosimètre (C)



Source: Friedberg et al, Photodynamic therapy as an innovative treatment for malignant pleural mesothelioma, SeminThoracCardiovasc2009(34)

4. Thérapie photodynamique et mésothéliome pleural malin : Etat de l'art

Les premières études concernant la PDT intrapleurale dans le traitement chirurgical du MPM ont été publiées au début des années 1990. L'objectif de cette section est d'exposer comment cette thérapie s'est développée au fil du temps, au travers d'une revue de la littérature. Elle reprend les différents articles retenus, l'évolution du profil de toxicité et des aspects techniques de la PDT, ainsi que son impact sur la survie des patients. Un article concernant cette revue de la littérature a été publié dans le cadre de cette thèse de sciences, s'intitule : *Intrapleural photodynamic therapy for mesothelioma : what place and which future ?* (36) et est présent dans l'Annexe 2.

4.1. Présentation des articles sélectionnés

Les articles inclus dans cette analyse étaient les études cliniques se focalisant sur la PDT intrapleurale en tant que traitement adjuvant d'une chirurgie d'exérèse tumorale maximale pour le MPM, en intention « curative ». Les articles exclus étaient les lettres, éditoriaux, cas cliniques, études expérimentales sur animaux et ceux qui ne présentaient pas assez de données concernant le traitement chirurgical, la PDT intrapleurale, la toxicité du traitement oula SG des patients.

Seize articles publiés entre 1991 et 2012 ont été retenus et sont rapportés dans leTableau2. Onze études (37–47)ont été considérées comme des études de « faisabilité » ou « toxicité », avec pour but de définir la dose optimale de PS, l'IDL et la dose de lumière (J/cm²) à appliquer. Cinq études (1,2,48–50)ont été classées comme études de « survie », avec parmi elles deux études de phase III et trois études rétrospectives se focalisant sur la survie des patients.

Au total, ces études ont inclus 337 patients. Le traitement consistait en une chirurgie de *debulking* de degré variable, après administration de m-THPC (20% des patients) ou d'hématoporphyrine (80% des patients), suivi de la PDT intrapleurale. La chirurgie était une PEP (ou MEEP=pneumonectomie extrapleurale modifiée), P/L et P/D pour respectivement 41,5%, 5% et 53,5% des patients.

Chaque étude est décrite en détail dans la partie "*Results*" de la revue d'article : *Intrapleural photodynamic therapy for mesothelioma : what place and which future ?* (36).De plus, de nombreuses informations au sujet de la population étudiée, du PS utilisé, de l'illumination, de la prise en charge chirurgicale et de la survie des patients lorsqu'elle était disponible, sont présentes dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Seize études cliniques sur la thérapie photodynamique intrapleurale pour le mésothéliome pleural malin après résection chirurgicale

Auteur (référence)	Année de publication	Phase	Population	MPM traités par PDT	PS	Dose PS (mg/kg)	IDL (jour)	Traitement chirurgical			Dose lumière (J/cm²)	Longueur d'onde (nm)	Survie globale médiane (mois)
								PEP	P/L	P/D			
Etudes de faisabilité													
Ris(37)	1991	I	MPM (4)	4	Foscan®	0,3	2	2	1	1	5-10	650	
Ris(38)	1996	I	MPM (7)	7	Foscan®	0,3	2 et 3	4	1	2	5-10	650	
Baas(39)	1997	I	Tumeurs pleurales malignes (5)	4	Foscan®	0,1	4	4			10	652	
Schouwink(40)	2001	I-II	MPM (26)	26	Foscan®	0,075/0,1/0,15	4	26			10	652	10
						0,15	6						
Friedberg(41)	2003	I	MPM (26)	26	Foscan®	0,1	4 et 6	7		19	5-10	652	
Pass(42)	1994	I	Tumeurs pleurales malignes (42)	31	Photofrin®	2	2	19 (18 MEEP, 1 PEP)	5	18	15 to 35	630	10
							1				30-32,5		
Warloe	1995		MPM (9)	9	Photofrin®	2	2	5	3	1	15-20-30	630	
Takita(44)	1994	II	MPM (23)	21	Photofrin®	2	2	6		15	20-25	630	12
Takita(45)	1995	II	MPM (31)	29	Photofrin®	2	2	6		23	20-25-30	630	12
Moskal(46)	1998	II	MPM (43)	40	Photofrin®	2	2	28	5	7	20-25-30	630	15
Du(47)	2010		MPM (7)	7	Photofrin®	2	1	7			60	630	
Lindenmann(50)	2012		MPM (20)	20	Photofrin®	2	2	3		17	300*	630	
Etudes de survie													
Pass(48)	1997	III	MPM (48)	25	Photofrin®	2	1	14	2	9	30	630	14,4 (PDT) et 14,1 (sans PDT)
Matzi(49)	2004	III	MPM (63)	22	Photosan®	2	2			22	300*	630	15 (PDT) et 10 (sans PDT)
Friedberg(1)	2011		MPM (28)	28	Photofrin®	2	1	14 (MEEP)		14 (P/D)	60	630	>25,2 (P/D), 8,5 (MEEP)
Friedberg(2)	2012		MPM (38)	38	Photofrin®	2	1			38 (P/D)	60	630	31,7

*Un code couleur rassemble les articles issus de la même équipe scientifique, * 300J à une distance de 1 cm en utilisant une fibre optique avec une microlentille*
MPM = mésothéliome pleural malin, PDT = thérapie photodynamique, PS= photosensibilisateur, IDL = intervalle drogue lumière, PEP = pneumonectomie extrapleurale, MEEP= pneumonectomie extrapleurale modifiée, P/L = pleurectomie avec lobectomie, P/D = pleurectomie/décortication, Foscan®= m-tétrahydroxyphénylchlorine, *Photofrin®= porfimer sodium, Photosan®=polyhématoporphyrine*

4.2. Toxicité

La toxicité spécifique de la PDT intrapleurale était difficile à évaluer puisque dans ces études il n'y avait pas de distinction entre la toxicité relative à la chirurgie et celle imputable à la PDT. Les deux études cliniques de phase III (48,49) n'observaient pas de différence de taux de complications entre le groupe avec PDT et sans PDT. Cependant, la petite taille de leurs cohortes (entre 20 et 25 patients par groupe) ne permettait pas de faire ressortir les effets secondaires spécifiques de la PDT intrapleurale. Les éléments relatifs à la morbi-mortalité globale retrouvés dans les seize études ont été résumés dans le Tableau 3.

Avec l'expérience et les mesures de précaution, les réactions de photosensibilité ont diminué en sévérité et en fréquence. En plus de l'éviction complète de lumière par le patient après l'administration du PS et après l'illumination, d'autres mesures sont apparues progressivement. Les lampes et scialytiques du bloc opératoire ont été recouverts de champs chirurgicaux, puis de papier filtres jaunes, des serviettes chirurgicales ont été cousues sur la peau au niveau de l'orifice de thoracotomie afin d'éviter une illumination indésirable et les brûlures d'ongles ont été évitées par rotation régulière de l'oxymètre de pouls entre les doigts (41).

La PDT intrapleurale associée à la résection chirurgicale du MPM était accompagnée d'une toxicité non négligeable, du moins à ses débuts. Dans les premières études, l'analyse histologique des tissus traités montrait que la PDT induisait un certain degré de nécrose (37–39). Quand une biopsie du site de complication ou une autopsie montrait de la nécrose tissulaire, la PDT était directement rattachée à la complication correspondante : une fistule œsophagienne (40), une perforation colique (37), et une perforation du bas œsophage pour deux patients (42). La PDT était aussi associée à un syndrome de fuite capillaire idiopathique pour deux patients (41), une hémorragie de l'oreillette droite (42), responsable du décès de ces patients. Pour la plupart de ces complications, l'équipe en charge de la PDT reconnaissait avoir déposé une dose de lumière excessive à l'endroit où la complication s'était produite.

Par ailleurs, la toxicité était clairement corrélée à la concentration du PS dans les tissus et à la dose de lumière délivrée. La dose maximale tolérée pour le Foscan® était 0,1mg/kg administrée 4 jours (40) ou 6 jours (41) avant l'illumination, avec une dose de lumière cumulée de 10J/cm².

Tableau 3 : Toxicité relative à la procédure chirurgicale et la thérapie photodynamique intrapleurale

Morbidité		**Mortalité**	
Foscan® (n=59)	**Photofrin®/Photosan® (n=206)**	**Foscan® (n=59)**	**Photofrin®/Photosan® (n=206)**
Thoracique			
Empyème (2) Fistule broncho-pleurale (1) Pneumonie (1) Rupture diaphragmatique (3) Hémorragie diaphragmatique (3)	Empyème (2) Fistule broncho-pleurale (6) Pneumonie (5) Rupture diaphragmatique (1)	Fistule broncho-pleurale (1) Pneumonie (1)	Empyème (1) Fistule broncho-pleurale (2) Pneumonie (2)
Cardiaque			
Infarctus du myocarde (1) Hémopéricarde (1) Fibrillation auriculaire	Infarctus du myocarde (1) Embolie pulmonaire (1) Fibrillation auriculaire Syndrome cave supérieur (1)	Infarctus du myocarde (1)	Infarctus du myocarde (1) Avulsion de la veine cave inférieure (1) Hémorragie de l'oreillette droite (1)
Gastro-intestinale			
Perforation œsophagienne (2) Perforation colique (1) Hémorragie gastro-intestinale (1)	Perforation œsophagienne (2) Rupture splénique (1)	Fistule œsophagienne (1)	
Autres			
Ischémie médullaire (1) Chylothorax (1)	Accident vasculaire cérébral (1) Chylothorax (2)	Syndrome d'hyperperméabilité capillaire (2)	
Photosensibilité			
Brûlure, nécrose cutanée (4)	Brûlure, nécrose cutanée (1)		

Le nombre de patients concernés est indiqué entre parenthèses
Foscan®= m-tétrahydroxyphénylchlorine*, Photofrin®= porfimer sodium, Photosan®=polyhématoporphyrine*

Pour le Photofrin®, la dose maximale tolérée était 2mg/kg administrée 24 heures avant l'illumination à la dose de lumière de 30J/cm² (42) ou 60J/cm² dans les récentes études de Friedberg *et al*(1,2). Ces dernières études démontrent que lorsque les patients sont attentivement sélectionnés en préopératoire et que la délivrance de la lumière est correctement contrôlée, la toxicité à la peau ou aux organes adjacents, tels que le cœur, les vaisseaux ou l'œsophage, est limitée.

En dehors du Photofrin®, le Foscan® est le seul autre PS approuvé pour une administration systémique pour le MPM. Foscan® est connu pour avoir une toxicité tumorale plus importante que le Photofrin®. Cependant, des études cliniques ont démontré que cette meilleure efficacité résultait en une majoration du taux de complications. Moghissi et Dixon ont comparé les données de 10 études avec 230 patients, dont 170 traités par Photofrin® et 60 par Foscan®. Le taux de mortalité calculé était de 4,9% pour le Photofrin® et de 13,3% pour le Foscan®. Quant à la morbidité, son taux calculé était de 38% pour le Photofrin® et 70% pour le Foscan®(51). En pratique, le Photofrin® est aujourd'hui préféré au Foscan® dans le traitement du MPM.

4.3. Evolution technique de la PDT intrapleurale

La technique de la PDT intrapleurale s'est améliorée avec les années de pratique, permettant d'obtenir une meilleure tolérance du traitement. Pour commencer, le matériel utilisé pour délivrer la lumière a été optimisé en passant d'une fibre optique à micro-lentille à une fibre optique à extrémité sphérique ou cylindrique, puis cette fibre a été placée dans une sonde d'intubation orotrachéale pour faciliter le mouvement de la source lumineuse dans la cavité pleurale. La géométrie complexe de la cavité thoracique a préoccupé les équipes de recherche quant à l'uniformité de la distribution de lumière sur les surfaces pleurales. Pour augmenter la diffusion de la lumière, deux équipes ont utilisé un sac plastique stérile rempli de sérum salé placé dans la cavité, dans lequel une fibre optique était déplacée (39,42). Friedberg et ses collègues ont rempli le ballonnet de la sonde d'intubation orotrachéale ainsi que la cavité pleurale avec une solution diffusante à base d'intralipide (41,42). De plus, l'émergence de laser de haute puissance a permis de réduire le temps d'illumination pour une même dose de lumière à délivrer, facilitant la réalisation de cette technique et limitant la durée d'anesthésie générale.

En parallèle, des techniques de dosimétrie de lumière se sont développées : 4 sondes isotropiques(39,40), puis 7 sondes (1,2,42,48)étaient cousues à des localisations stratégiques de la

cavité pleurale considérées comme difficiles à illuminer (comme les culs de sac diaphragmatiques). Ces sondes isotropiques étaient connectées à un système de dosimétrie permettant d'obtenir la dose de lumière cumulée en temps réel à chaque localisation, afin d'ajuster l'illumination. Cette méthode de dosimétrie continue d'être explorée par l'équipe de Dimofte et Zhu (35,52), avec des corrélations entre le volume et surface de la cavité pleurale et le temps du traitement.

Les paramètres « PS » et « illumination »de la PDT ont été beaucoup étudiés, mais seule une équipe s'est penchée sur l'oxygénation tissulaire : 22 patients ont été opérés et traités par PDT intrapleurale dans une chambre hyperbare(49). Matzi *et al.* ont démontré que réaliser ce traitement dans cet environnement complexe était faisable, mais on peut imaginer que cela soit logistiquement difficile à mettre en place dans les structures hospitalières. Malheureusement, l'effet spécifique de l'oxygénation hyperbare n'a pu être mis en évidence puisque les patients de l'étude traités par PDT intrapleurale l'étaient tous en chambre hyperbare.

4.4. Etude de la survie

Avant 2010, les études ne montraient pas d'effet bénéfique de la PDT intrapleurale sur la survie des patients traités par résection chirurgicale. Lorsqu'elle était précisée, la médiane de SG n'excédait pas 15 mois (Tableau 2) et la PDT ne semblait être bénéfique que pour les MPM de stades précoces I-II (classification IMIG), avec une médiane de SG de 21 mois (45) et 36 mois (46).

Le premier essai clinique de phase III par Pass*et al* était une étude bien conduite avec des groupes comparables concernant la population, le stade du MPM et les traitements associés à la chirurgie et PDT (48). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (PDT n=25 et sans PDT n=23) en termes de médiane de SG, survie sans progression ou de récidive. Cette étude n'avait pas inclus assez de patients pour atteindre une puissance d'étude significative et le type de chirurgie (PEP, P/D et P/L) était très hétérogène parmi les deux groupes.

Le deuxième essai de phase III (49)explorait l'intérêt d'ajouter une oxygénation hyperbare à la PDT intrapleurale et la P/D (n=20) par rapport à la P/D seule (n=12). Malgré un faible effectif de patients, une différence significative (p=0,0179) a été observée en termes de médiane de SG, en faveur du groupe PDT et oxygénation hyperbare. A noter que ces résultats ont été observés au terme d'une chirurgie épargnant le poumon. Initialement, la PEP était préférée à la P/D car elle permettait

d'obtenir moins de résidus tumoraux après résection. Il n'existe pas à ce jour d'études randomisées PEP versus P/D, d'autant plus que ces deux chirurgies sont très différentes, sur le plan carcinologique et des suites opératoires. Cependant, des études récentes ont trouvé que la P/D était supérieure à la PEP en termes de survie(26,53). Une étude prospective non randomisée de 25 PEP et 61 P/D encadrées par un traitement multimodal a observé une différence significative (p=0,004) en médiane de SG entre le groupe PEP (12,8 mois) et le groupe P/D (23 mois)(53). Avec la PDT intrapleurale comme traitement local adjuvant, deux études rétrospectives par Friedberg *et al* ont également mis en avant l'avantage de la P/D(1,2). Dans la première, deux groupes comparables de 14 patients ont bénéficié d'une MEPP et d'une P/D avec un objectif de RMC. La médiane de SG était bien supérieure (p=0,009) dans le groupe P/D (non atteinte après 2,1 an de suivi) que dans le groupe PEP (8,4 mois)(1). La deuxième étude, comprenant que des P/D (n=38), a conforté ces résultats avec une médiane de SG de 31,7 mois ([IC] 95% 9-54,3 mois), alors que la majorité des patients (85%) avait une maladie à un stade avancé (stade III-IV de la classification IMIG)(2). Concernant la survie sans progression, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, mais une légère tendance en faveur du groupe P/D. Les résultats concernant la SG pourraient s'expliquer par le fait qu'une procédure chirurgicale épargnant le poumon comme la P/D permet des suites opératoires plus simples, et de meilleures options thérapeutiques en cas de récidives, qui seront mieux tolérées par le patient avec deux poumons. De plus, il est admis que la PDT entraîne une réponse immunitaire anti-tumorale et il se pourrait que les cellules résiduelles tumorale traitées par PDT induisent un effet de vaccin anti-tumoral autologue ou potentialisent l'effet des autres traitements adjuvants. Ainsi, bien que les récidives ne soient pas retardées dans le groupe P/D, elles pourraient être plus indolentes que dans le groupe PEP, par l'action immunitaire anti-tumorale de la PDT et du poumon.

Alors que les études de Takita(44,45) et Moskal(46) ont montré un net avantage de la PDT pour les patients avec un stade de MPM précoce I-II en terme de survie, Friedberg *et al* ont observé que la PDT intrapleurale après P/D avait un impact sur la survie quel que soit le stade du MPM du moment que la résection était macroscopiquement complète(2). Comme il a déjà été démontré dans d'autres études, le pronostic était meilleur chez les patients avec un sous type histologique épithélioïde, avec une médiane de SG de 41,2 mois(2).

Ces résultats sont sous réserve d'études rétrospectives, non contrôlées et avec des traitements néo/adjuvants non standardisés. Cependant, la différence de résultats de ces deux études récentes par rapport aux études antérieures peut s'expliquer par l'amélioration de la prise en charge multimodale du MPM en elle-même d'une part et par l'amélioration de la thérapie photodynamique d'autre part. Des progrès ont été faits concernant la sélection pré-opératoire des patients, la maîtrise

des techniques d'opérations chirurgicales et la gestion du patient en peropératoire (monitoring, anesthésie) et péri-opératoire : soutien nutritionnel, prise en charges des complications post-opératoires,… De plus, l'optimisation de la dosimétrie peropératoire a permis une distribution de la lumière plus uniforme et contrôlée.

4.5. Autres études

Dans les études décrites précédemment, la PDT intrapleurale était réalisé en intention curative, associée à une résection tumorale chirurgicale, et uniquement pour des MPM. Dans la littérature, on retrouve deux articles analysant la PDT intrapleurale dans un contexte palliatif, sans résection chirurgicale au préalable et également chez des patients atteints de mésothéliome péritonéal malin. Dans le premier article(54), une équipe chinoise a étudié l'impact de plusieurs thérapies mini-invasives telles que la cryochirurgie, la PDT intrapleurale et la chimiothérapie intrapleurale, chez des patients atteints de MPM ou mésothéliome péritonéal, récusés pour la chirurgie et progressant après chimiothérapie. Dix-huit patients (dont 12 MPM) ont reçu un traitement complet par cryothérapie percutanée, PDT et chimiothérapie intrapleurale hyperthermique par cisplatine (quatre cycles). Douze patients (dont 6 MPM) n'ont reçu que de la chimiothérapie intrapleurale, selon leur souhait. Après injection de porfimer sodium Photofrin®, l'illumination des zones tumorales était effectuée par des fibres optiques cylindriques au travers d'un endoscope, par voix intercostale, à la dose de 200-250 J/cm². Trois jours plus tard, les zones tumorales étaient à nouveau illuminées. La médiane de SG du groupe avec le traitement complet était significativement plus élevée que celle du groupe traité uniquement par chimiothérapie intrapleurale : 64 mois versus 9 mois (p<0,001). Bien que non randomisée, et avec des mésothéliomes malins très hétérogènes, cette étude offre une autre approche de la PDT pour le mésothéliome.

Dans le deuxième article, une équipe coréenne (55)rapporte le cas d'un patient atteint d'un MPM initialement traité par chimiothérapie dans un autre hôpital, consultant pour une dyspnée invalidante. Un traitement par PDT intrapleurale a été réalisé pour contrôler ce symptôme. Un photosensibilisateur photogem a été administré 48 heures avant la procédure à la dose de 2,5 mg/kg. Ensuite, une fibre optique cylindrique a été insérée dans la cavité thoracique par l'orifice de thoracoscopie et l'illumination a été réalisée à 632 nm à la dose de 15 J/cm². Une chimiothérapie par cisplatine et pémétrexed a été mise en route. Sept mois plus tard, devant une reprise de la dyspnée, un traitement par PDT identique au premier a été reconduit. Le patient est décédé 27 mois après son diagnostic de MPM.

D'autre part, un essai clinique de phase II randomisé, initié par l' « Abraham Cancer Center of the University of Pennsylvania » (USA) a débuté en Mai 2014 (NCT02153229) et est toujours en phase de recrutement. Il vise à étudier si l'ajout d'une PDT intrapleurale médiée par du Photofrin® à une P/D et une chimiothérapie post opératoire (4 cycles de platine/pémétrexed) améliore la SG de patients atteints de MPM épithélioïdes.

5. Conclusion

La thérapie photodynamique intrapleurale pour le mésothéliome pleural malin reste un traitement expérimental, implanté en clinique aujourd'hui principalement aux Etats-Unis et au sein d'essais cliniques. Au fil des années et de l'expérience des équipes médicales, la toxicité de ce traitement a diminué au profit d'un gain de survie pour les patients traités par P/D et PDT intrapleurale. Le Nord Pas de Calais est de par son histoire une région où l'incidence du MPM est plus élevée qu'ailleurs en France. Le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique et de Chirurgie Thoracique du CHRU de Lille ont ainsi acquis une certaine expérience dans la prise en charge de cette maladie complexe. Déjà investi dans d'autres essais cliniques autour du MPM, le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique a souhaité introduire la PDT intrapleurale dans la prise en charge chirurgicale du MPM au sein d'un essai clinique de phase II "MesoPDT" présenté dans le chapitre 2.

Chapitre 2 : Essai clinique "MesoPDT"

1. Introduction

Dans le chapitre précédant, nous avons décrit comment la thérapie photodynamique intrapleurale pour le MPM a évolué au fil des années. A ses débuts, avec le Photofrin® ou le Foscan® comme photosensibilisateur, associée à la PEP ou à la P/D, la PDT n'avait pas réussi à faire ses preuves dans le traitement du MPM. Les deux seuls essais de phase III publiés en 1997 (48) et 2004(49) n'avaient pas mis en évidence de différence significative de survie entre les patients traités par chirurgie et PDT intrapleurale et ceux par chirurgie seule. Récemment, deux études rétrospectives publiées en 2011 et 2012 par Friedberg *et al.*(1,2) ont trouvé des résultats très prometteurs concernant la survie globale des patients opérés par eP/D. Lors de la première étude (1), 28 patients atteints de MPM ont été traités par chirurgie puis PDT intrapleurale, dont 14 par PEP et 14 par eP/D étendue, ainsi qu'une chimiothérapie ou radiothérapie hémithoracique péri-opératoire. Les médianes de SG du groupe PEP et eP/D étaient respectivement 8,5 mois et non atteinte après un suivi de 25,2 mois (p=0,009). Dans la deuxième étude (2), 38 patients ont bénéficié d'une eP/D suivie d'une PDT intrapleurale. La médiane de SG était de 31,7 mois (IC95% [9-54,3 mois]). La principale toxicité imputable à la PDT intrapleurale est la photosensibilisation, pouvant persister jusqu'à 6 semaines après injection pour le Photofrin®, et nécessitant des mesures de protection pour le patient. Bien qu'il s'agisse d'études rétrospectives monocentriques, ces résultats sont encourageants, d'autant plus pour cette pathologie au mauvais pronostic.

Ainsi, dans l'objectif d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de MPM pour lesquels un traitement chirurgical est retenu, le projet de réaliser un essai clinique intégrant la PDT intrapleurale à une prise en charge multimodale incluant la chirurgie a été développé, avec l'objectif de suivre au plus près le protocole clinique de l'équipe experte du Pr Friedberg à Philadelphie. L'investigateur principal de cet essai est le Pr Arnaud Scherpereel, chef de service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, au CHRU de Lille. Ce projet est réalisé en collaboration avec le Service de Chirurgie Thoracique (Pr PORTE) du CHRU de Lille, et le laboratoire INSERM U1189 "Onco-thai" ("Thérapies Laser Assistées par l'Image pour l'Oncologie", Pr MORDON), spécialisé dans la thérapie photodynamique. Il s'agit d'un essai clinique de phase II de faisabilité, associant la PDT intrapleurale à une P/D, une chimiothérapie postopératoire et une radiothérapie des orifices de drainage thoracique.

Dans ce chapitre, nous détaillerons cet essai clinique de phase II dans ses aspects théoriques et techniques : description de l'étude, des étapes nécessaires à sa mise en place, développement du matériel d'illumination et de dosimétrie nécessaire. Ensuite, nous présenterons les résultats cliniques de l'étude : description de la population de patients, déroulement de la procédure de thérapie photodynamique intrapleurale, suites opératoires et résultats disponibles de l'étude.

2. Présentation de l'essai clinique

Du fait de son histoire industrielle, la région Nord-Pas de Calais connaît une incidence de MPM plus forte que la moyenne nationale. Au moins 40 patients sont diagnostiqués et pris en charge par l'équipe experte du CHRU de Lille chaque année, permettant un bon recrutement de patients atteints de MPM dans des essais cliniques nationaux ou internationaux.

Cet essai clinique de phase II est intitulé *« Etude pilote de la faisabilité d'une thérapie photodynamique intrapleurale intégrée à un traitement multimodal associant une pleurectomie/décortication étendue, une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvante chez des patients porteurs d'un mésothéliome pleural malin».* Son titre abrégé est "MesoPDT". Il s'agit d'une étude non contrôlée, monocentrique et prospective, promue par le CHRU de Lille et coordonnée par le Pr Arnaud SCHERPEREEL (Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, CHRU de Lille). Le comité de protection des personnes (CPP) a donné son accord pour la réalisation de cette étude en Juin 2015.

Ce projet est financé par le Conseil Régional du Nord-Pas de Calais et les dons des patients. Il est également soutenu par le réseau national des centres experts pour le MPM, "MESOCLIN", coordonné par le Pr SCHERPEREEL à Lille. Ce projet s'est concrétisé avec l'aide et l'étroite collaboration de l'équipe du Pr J. Friedberg (University of Pennsylvania, Philadelphie) aux Etats-Unis. Le protocole thérapeutique mis en place pour cet essai clinique de phase II a comme objectif de suivre au plus près celui de l'équipe experte de Philadelphie (34), et est détaillé plus loin. Pour cela, les Pr SCHERPEREEL, PORTE et MORDON se sont rendu à Philadelphie et ont assisté à plusieurs procédures d'eP/D avec PDT intrapleurale. Ils ont ainsi pu prendre connaissance de toutes les étapes depuis l'injection du Photofrin®, la résection chirurgicale, la PDT intrapleurale et les mesures et précautions postopératoires à prendre.

La procédure chirurgicale sélectionnée pour cet essai est la pleurectomie/décortication (P/D), au regard des dernières études de Friedberg *et al.* qui montraient une meilleure survie globale chez les patients lorsque la PDT était associée à la P/D par rapport à la PEP, sans compter une meilleure qualité de vie obtenue lors d'une chirurgie épargnant le poumon (2).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la faisabilité de la réalisation du traitement multimodal innovant complet, incluant la PDT intrapleurale, dans les délais impartis et sans toxicités inacceptables et inattendues. Le traitement multimodal complet comprend l'injection du produit photosensibilisateur (PS) par porfimer sodium Photofrin®, entre 24 et 48 heures avant la chirurgie, suivie d'une chirurgie d'exérèse maximale de type eP/D, de la PDT intrapleurale, d'une radiothérapie prophylactique des orifices de drains et des cicatrices chirurgicales, et enfin d'une chimiothérapie adjuvante par 4 à 6 cycles de sels de platine et pémétrexed. La radiothérapie et la chimiothérapie doivent être réalisées dans les 9 mois après la chirurgie.

Les objectifs secondaires sont les évaluations du taux de contrôle de la maladie 12 mois après la chirurgie, de la survie sans progression, de la qualité de vie des patients évaluée par un questionnaire spécifique du MPM (EORTC LCSS-30) et de la réponse au traitement par des bio-marqueurs tumoraux sanguins et la tomographie par émission de positon couplée au scanner (PET-TDM).

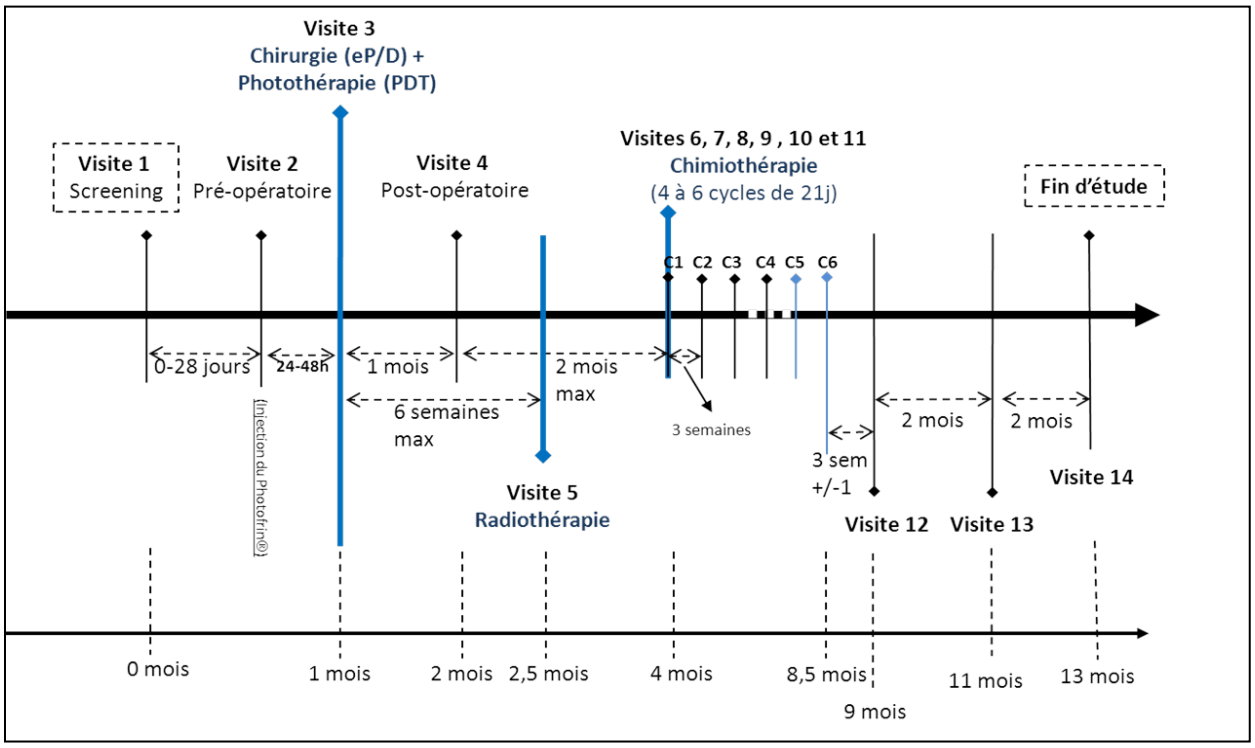
S'agissant d'une étude pilote de faisabilité, le nombre de sujets n'a pas été calculé sur la base d'une hypothèse statistique. Il a été proposé de recruter 6 patients sur une durée planifiée d'un an, ce chiffre correspondant à peu près au recrutement annuel moyen observé dans le centre investigateur pour le traitement multimodal du MPM et répondant aux critères d'inclusion. L'objectif de faisabilité est d'avoir une proportion minimale de 66% des patients inclus (soit 4 patients sur 6) ayant pu faire l'objet du traitement multimodal complet, incluant la PDT intrapleurale, dans les délais impartis et sans toxicités inacceptables et inattendues.

Les principaux **critères d'inclusion** à cette étude sont les suivants:

- Patient homme ou femme d'âge supérieur ou égal à 18 ans
- État général correct avec un Performans Status (PS) selon l'OMS égal à 0 ou 1
- Patient porteur d'un MPM de sous-type histologique épithélioïde
- Tumeur résécable, correspondant à un stade cT1-3 N0-1 M0 maximum, selon la classification internationale IMIG/UICC TNM de 1995 (Annexe 1); stade conforté par des examens d'imagerie voire des procédures invasives dédiées (thoracoscopie, cœlioscopie)
- Patient opérable sur la base d'un bilan complet normal biologique et fonctionnel cardiaque et pulmonaire: les valeurs postopératoires doivent être suffisantes pour une vie quotidienne normale

Au moment de la chirurgie, il peut arriver que la dissémination tumorale constatée par le chirurgien soit plus étendue que prévu et ne permette pas la réalisation d'une RMC par eP/D. Ceci peut amener à arrêter la procédure ou convertir l'eP/D en une PEP. Dans les deux cas, le patient ne pourra plus être inclus dans l'essai et ne bénéficiera pas de la PDT intrapleurale. La durée de période d'inclusion est douze mois, avec une durée de participation à l'étude du patient de treize mois minimum, comprenant le traitement adjuvant de la chirurgie et un suivi post thérapeutique de quatre mois minimum. Le schéma de l'étude est décrit Figure 12.

Figure 12: Schéma de l'étude MesoPDT



eP/D : pleurectomie/décortication étendue, PDT : thérapie photodynamique

Le protocole de l'essai clinique débute avec une première visite d'inclusion environ 1 mois avant la chirurgie. Une fois inclus dans l'étude, le patient réalise de nombreux examens permettant de juger son aptitude à supporter une telle chirurgie. Le PS utilisé pour la PDT est le porfimer sodium, Photofrin®, utilisé par les américains et ayant obtenu l'approbation de la FDA en 2011 pour le traitement du MPM. Celui-ci est injecté au patient par voie intraveineuse 24 à 48 heures avant la chirurgie. Le patient bénéficie ensuite d'une résection chirurgicale par P/D étendue, avec comme objectif une RMC, puis de la PDT intrapleurale intra-opératoire. A l'instar de l'équipe du Pr Friedberg, la cavité pleurale est remplie d'une solution diffusante constituée de sérum physiologique isotonique réchauffé à 41°C et d'Intralipide® à la concentration de 0,01%. Avant l'illumination, un système de dosimétrie équivalent à celui des Américains (Figure 11 dans le Chapitre 1, paragraphe 3.2.)est mis

en place : sept sondes isotropiques Medlight® sont insérées dans des tubulures intraveineuses stériles et suturées à l'intérieur de la cavité thoracique à des localisations stratégiques, de manière homogène sur les surfaces pleurales. Ces capteurs collectent la lumière par leurs extrémités sphériques et sont connectés à un dosimètre. La dose de lumière déposée à chaque capteur est calculée et cumulée en fonction du temps, et affichée en temps réel sur un ordinateur. Ce système de dosimétrie est décrit et illustré (Figure 15) dans ce chapitre au paragraphe 4.2.. Le dispositif lumineux utilisé pour l'essai clinique consiste en une fibre optique insérée dans une sonde d'intubation orotrachéale et connectée à un laser médical à une longueur d'onde de 635nm. La puissance délivrée par le laser est de 6W durant la procédure. Le ballonnet de la sonde d'intubation est rempli avec la même solution diffusante à base d'intralipide 0,01% que la cavité pleurale. Avant de commencer l'illumination, toutes les personnes présentes au bloc opératoire doivent porter des lunettes de protection. La baguette lumineuse est ensuite déplacée à l'intérieur de la cavité thoracique. L'objectif est de déposer une dose de lumière minimale de 15J/cm² au niveau de chaque capteur, sans dépasser 60J/cm².Les raisons pour cet objectif de dosimétrie seront détaillées dans le paragraphe 4 de ce chapitre. Au cours de l'illumination, la solution diffusante doit être changée lorsque celle-ci est trop hémorragique (micro saignements de la plèvre après décortication) ou trop froide (pour ne pas diminuer la température corporelle du patient).

Concernant le traitement adjuvant, une radiothérapie prophylactique au niveau des orifices de drainages thoraciques et des cicatrices de thoracotomie est prévue dans les 6 semaines après la chirurgie et la PDT intrapleurale. Elle consiste en 3 séances d'irradiation de 7 Gy chacune, soit une dose totale de 21 Gy. Ensuite, dans les trois mois maximums suivant la chirurgie, le patient bénéficie d'une chimiothérapie adjuvante par cisplatine (75mg/m²) et pémétrexed (500mg/m²). Les patients reçoivent 4 à 6 cycles de chimiothérapie, avec un cycle toutes les trois semaines. Le cisplatine peut être remplacé par du carboplatine, en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque. Les patients sont suivis pendant une durée d'un an après la chirurgie.

Dès l'injection du Photofrin®, certaines mesures de précaution doivent être prises par le patient et le personnel médical pour éviter la survenue de réactions de photosensibilité. Ces mesures doivent être appliquées lorsque le patient est dans sa chambre à l'hôpital, au bloc opératoire et une fois sorti d'hospitalisation. Le patient ne doit pas être exposé directement à la lumière du soleil, ni à des lumières de haute intensité pendant 6 semaines. Ces mesures de protection sont plus amplement détaillées dans l'Annexe 3.Des filtres de lumière (GamColor® Medium Yellow 480), ne laissant pas passer les longueurs d'onde de la lumière activant le PS, doivent recouvrir les scialytiques et les lampes frontales des chirurgiens au bloc opératoire, et les lampes de la chambre du patient. Lors de

l'illumination de la cavité pleurale, des serviettes chirurgicales doivent protéger la peau au niveau des orifices de thoracotomie. L'oxymètre de pouls (qui fonctionne avec une lumière infrarouge intense) doit être changée de doigt toutes les trente minutes lors de la surveillance continue pendant la chirurgie et pendant les suites opératoires.

3. Contribution à la mise en place de l'essai clinique

Ma contribution à la mise en œuvre de cet essai clinique a été guidée par ma double formation : une formation clinique en onco-pneumologie, acquise au cours de mon internat de Pneumologie et mon clinicat dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique (Pr Scherpereel) et une formation scientifique, acquise au cours de mon Master 2 Recherche Biologie Santé et ma thèse de sciences, au sein du laboratoire INSERM U1189. Ceci m'a permis de faire le lien entre les aspects cliniques de cet essai concernant la prise en charge du MPM, et ses aspects techniques relatifs à la thérapie photodynamique (illumination, dosimétrie).

3.1. Préparation à l'essai clinique et information

Avant le démarrage de l'essai clinique, une **phase de préparation** été nécessaire afin de rassembler toutes les données possibles concernant la réalisation de la PDT intrapleurale pour le MPM, de la sélection des patients atteints de MPM jusqu'aux suites opératoires. Les informations ont été collectées à partir des interventions auxquelles ont assisté Pr Scherpereel, Pr Porte et Pr Mordon à Philadelphie, des différents articles publiés par l'équipe du Pr Friedberg, des échanges de courriels, de l'expérience acquise par le laboratoire suite à d'autres protocoles cliniques incluant la PDT dans d'autres domaines, …

Les mois précédents le traitement du premier patient, une **phase d'information** a été mise en place afin de préparer aux mieux l'ensemble des personnes engagées dans la réalisation de l'essai clinique. Les personnes concernées étaient aussi bien le personnel chirurgical, médical que paramédical et administratif, impliquées dans l'injection du Photofrin® la veille de la chirurgie, les soins du patient en chambre, l'anesthésie, la chirurgie et les soins post-opératoires : chirurgiens, anesthésistes, aide-opératoires, infirmiers, aides-soignants, cadres, …

J'ai activement participé à la programmation et l'animation de ces nombreuses réunions pour former les intervenants sur le déroulement de la procédure, les mesures de protection contre la photosensibilisation à respecter, les consignes de sécurité par rapport à l'utilisation du laser médical, etc. Le matériel qui allait être utilisé pour l'illumination et la dosimétrie y étaient présenté, ainsi que le fantôme de cavité hémi-thoracique pour une meilleure familiarisation. Ces réunions avaient aussi

pour objectif d'optimiser la coordination du traitement le jour venu, afin que chacun connaisse la chronologie des événements et leurs missions.

De même, j'ai rédigé et diffusé plusieurs documents concernant les principes généraux de la PDT intrapleurale et de la dosimétrie, la procédure à suivre point par point la veille et le jour de la chirurgie, jusqu'au jour de la sortie du patient, les mesures de précaution à prendre concernant les réactions de photosensibilisation (Annexe 3) et les mesures de sécurité (affichage de panneaux avertissant de l'utilisation de laser au bloc opératoire).

3.2. Gestion du matériel et des dispositifs médicaux

Mon travail consistait également à gérer le matériel nécessaire à la réalisation de la PDT intrapleurale, par différents moyens : établissement de devis auprès des industriels, manufacture de composants au sein du laboratoire, développement de matériel de dosimétrie, stérilisation du dispositif lumineux, …

Ceci concernait les éléments suivants :

- Dispositif lumineux (décrit dans ce chapitre au paragraphe 4.1.)
  - approvisionnement des fibres optiques (FiberTech®)
  - sondes d'intubation orotrachéale présentes au bloc opératoire
  - fabrication conjointe avec Mr Pascal DELEPORTE (INSERM U1189)des composants de la baguette lumineuse (tubes carbone, embouts en plexiglass et raccords imprimés 3D)
  - stérilisation à l'oxyde d'éthylène (EtO) et conditionnement des 3 composants de la baguette lumineuse et du capteur électromagnétique TrackStar®(via un partenariat avec la société Medlight®) : j'ai réalisé un déplacement en Suisse (Lausanne) en décembre 2015 pour rencontrer l'équipe de Medlight® pour discuter du partenariat envisagé (commande de capteurs , fibre optiques etc) et discuter de la stérilisation des composants de notre baguette lumineuse, conception du packaging, …
- Système de dosimétrie
  - approvisionnement des capteurs isotropes (Medlight®)
  - développement d'un système de dosimétrie de lumière per opératoire avec sept capteurs isotropes, comme celui utilisé par l'équipe de Philadelphie (décrit dans ce chapitre au paragraphe 4.2.)

- Liquide de diffusion
  - commande d'Intralipide 20%
  - bouteilles de sérum salé isotonique réchauffées, au bloc opératoire
- Mesures de protection
  - filtres de lumière (GamColor®) à disposer dans la chambre du patient et au bloc opératoire

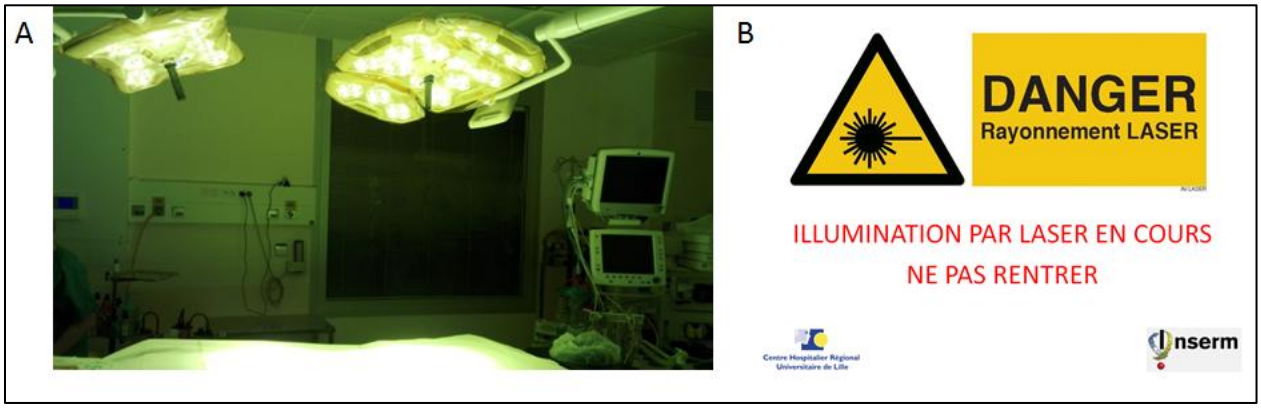
3.3. Réalisation de la procédure

Pour chaque patient traité, j'ai participé activement aux différentes étapes de la procédure, avant et pendant le traitement.

Les jours précédant le traitement :

- Mise en place des filtres de lumière GamColor® sur les lampes présentes dans la chambre du patient, les scialytiques du bloc opératoire et les lampes frontales des chirurgiens (Figure 13A)
- Vérification de l'occlusion des fenêtres dans la chambre du patient et au bloc opératoire

Figure 13 : A : Filtres déposés sur les scialytiques du bloc opératoire ; B : Affiche de protection vis-à-vis du laser au bloc opératoire



Le jour du traitement :

- Vérification de l'ensemble du matériel nécessaire à la PDT et dépôt au bloc opératoire
- Préparation du système de dosimétrie au bloc opératoire avec l'équipe scientifique du laboratoire et le Pr Scherpereel
  - installation et connexion de l'ordinateur, wattmètre, multiplexeur

  - insertion des capteurs isotropes dans les tubulures intraveineuses de manière stérile avec un nœud de fixation au niveau de l'extrémité sphérique
  - branchement des capteurs isotropes au multiplexeur
- Illumination de la cavité pleurale avec le Pr Scherpereel
  - montage de la baguette lumineuse de manière stérile
  - déplacement de la baguette dans la cavité pleurale
  - prise en compte des données de la dosimétrie intra-opératoire et adaptation de l'illumination

4. Illumination et dosimétrie pour l'essai clinique

Pour mettre en place l'essai clinique, il a été nécessaire de développer au laboratoire le matériel d'illumination et de dosimétrie, spécifiques à la PDT intrapleurale. En France, aucune équipe n'avait d'expérience concernant cette technique. Nous nous sommes inspirés des publications de l'équipe du Pr Friedberg et des rencontres de l'équipe du laboratoire à Philadelphie lors d'interventions chirurgicales avec PDT intrapleurale. Nous n'avons pas pu malheureusement obtenir les mêmes matériels de dosimétrie que l'équipe de Friedberg, pour des raisons administratives et nous avons donc dû développer notre propre dispositif lumineux et système de dosimétrie avec les capteurs isotropes.

Pour notre essai clinique de phase II, l'objectif de dosimétrie établi était d'appliquer au moins 15J/cm² sans dépasser 60J/cm², et ceci pour plusieurs raisons :

- **durée d'illumination** : devant les données de simulations de traitement faites sur fantôme avec notre système de dosimétrie il aurait été difficile d'allonger le temps d'illumination pour obtenir une dose de 60J/cm² (deux à trois heures) ; en effet, le temps d'anesthésie et de thoracotomie étant déjà estimé à environ une douzaine d'heures, les risques opératoires aurait été d'autant plus majorés avec un objectif de dosimétrie plus élevé et un temps d'illumination plus long
- **toxicités** : s'agissant d'un essai de faisabilité, et en raison des potentielles toxicités de la PDT, nous avons choisi de sous-traiter plutôt que de sur traiter
- **données de la littérature** : l'équipe du Pr Friedberg fixe dans ces articles(1,2) un objectif de dose lumière à 60J/cm², cependant lorsqu'on regarde en détail les données de dosimétrie du Dr Zhu, les patients reçoivent en réalité une dose entre 25 et 35 J/cm² selon les localisations intrathoraciques(35,56)

4.1. Dispositif lumineux

Dans les derniers essais cliniques, notamment américains, le dispositif lumineux utilisé pour la PDT intrapleurale est une baguette lumineuse composée d'une sonde d'intubation orotrachéale dans laquelle est insérée une fibre optique, elle-même connectée à une source laser. Cette baguette lumineuse utilisée par l'équipe du Pr Friedberg(4) est illustrée dans le chapitre 1 de cette partie, Figure 8. Il n'est pas précisé pourquoi une sonde d'intubation orotrachéale a été choisie, mais les raisons devaient être les suivantes : il s'agit d'un dispositif déjà stérile et facilement accessible au bloc

opératoire, elle permet de maintenir relativement droit la fibre optique tout en la protégeant et elle garantit une certaine maniabilité du dispositif lumineux à l'intérieur de la cavité pleurale.

Deux types de fibres optiques peuvent être utilisés dans ces conditions pour ce type de dispositif lumineux : la fibre optique cylindrique et la fibre optique à tir direct.

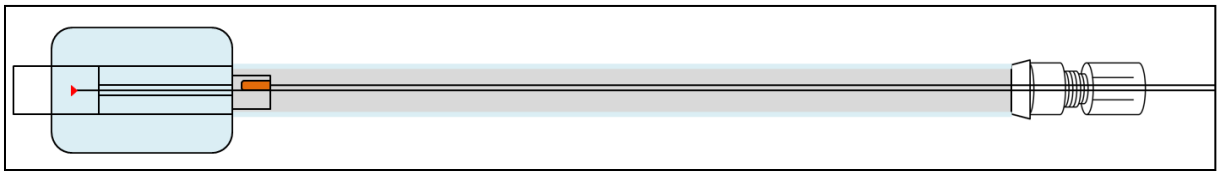
Avant de débuter l'essai clinique, il y'a eu une phase d'expérimentations, temps sur le projet de développement de la baguette lumineuse que sur le projet d'optimisation de la dosimétrie, afin de s'approprier la technique. Initialement, les expériences ont débuté avec un fantôme de cavité thoracique (décrit dans le Chapitre 3 de la partie II). La fibre optique intégrée dans le dispositif lumineux était alors une fibre optique cylindrique et notre méthode de dosimétrie a été construite avec cette fibre optique cylindrique (Partie II, Chapitre 2 et 3). Pour les expériences, une puissance de laser variait de 0 à 3 W. Cependant, lors de simulation de PDT intrapleurale dans les mêmes conditions qu'en clinique, avec une puissance à 6W par exemple, la fibre optique cylindrique n'a pas supporté une puissance de laser plus élevée sur le plan thermique. En effet, cette dernière supporte une puissance maximale de 0,5 watt par cm^2 de fibre diffusante. Pour une fibre optique diffusante de 40mm, la puissance de laser ne pouvait pas théoriquement dépasser 2 Watts, alors que celle-ci doit être plus élevée en clinique pour que l'illumination ne soit pas trop longue. Nous avons donc du modifié légèrement notre dispositif lumineux en remplaçant la fibre optique cylindrique par une fibre optique à tir direct qui supporte des puissances plus élevées. L'embout en plexiglass a été modifié pour que la partie diffusante de la fibre optique ne soit pas fermée dans le plexiglass, mais au contact de l'air ou de la solution diffusante d'intralipide, afin qu'elle puisse mieux refroidir, ne pas s'abîmer et ne pas altérer la matière du plexiglass.

Le dispositif lumineux est composé des éléments suivants :

- **une sonde d'intubation orotrachéale** Rüschelit® Super Safetyclear (diamètre intérieur = 8,5mm)
- **une fibre optique à tir direct** FiberTech® BareFiber
- **un tube en carbone** manufacturé au laboratoire
- **un raccord** imprimé 3D en résine ou polyéthylène téréphtalate (PET) pour raccorder le tube en carbone et le luer lock
- **un luer lock** Medlight®
- **un embout en plexiglass** conçu au laboratoire

La Figure 14 schématise cette baguette lumineuse. Le matériel et les étapes du montage de la baguette sont décrits dans l'Annexe 4.

Figure 14 : Schéma de la baguette lumineuse avec la fibre optique à tir direct



4.2. Système de dosimétrie avec les sept capteurs isotropes

4.2.1. Présentation du système de dosimétrie U1189

La méthode de dosimétrie de référence pour la PDT intrapleurale est celle élaborée et utilisée par les américains (35), dont le principe est le suivant. Sept capteurs isotropes sont insérés dans une tubulure intraveineuse pour les protéger. Leurs extrémités sphériques, qui permettent de collecter la dose de lumière dans toutes les dimensions de l'espace, sont suturées à la paroi thoracique ainsi qu'à certains organes, à des endroits stratégiques à l'intérieur de la cavité pleurale (Figure 10) : de manière homogène dans les trois dimensions de la cavité pleurale et au niveau de zones difficiles d'accès à l'illumination (culs de sac diaphragmatiques par exemple). Ces sept capteurs sont reliés à un dosimètre qui mesure la dose de lumière collectée, et qui transmet ces informations à un logiciel informatique (Figure 11). Celui-ci cumule en temps réel la dose de lumière afin d'obtenir la fluence en J/cm² à chaque capteur.

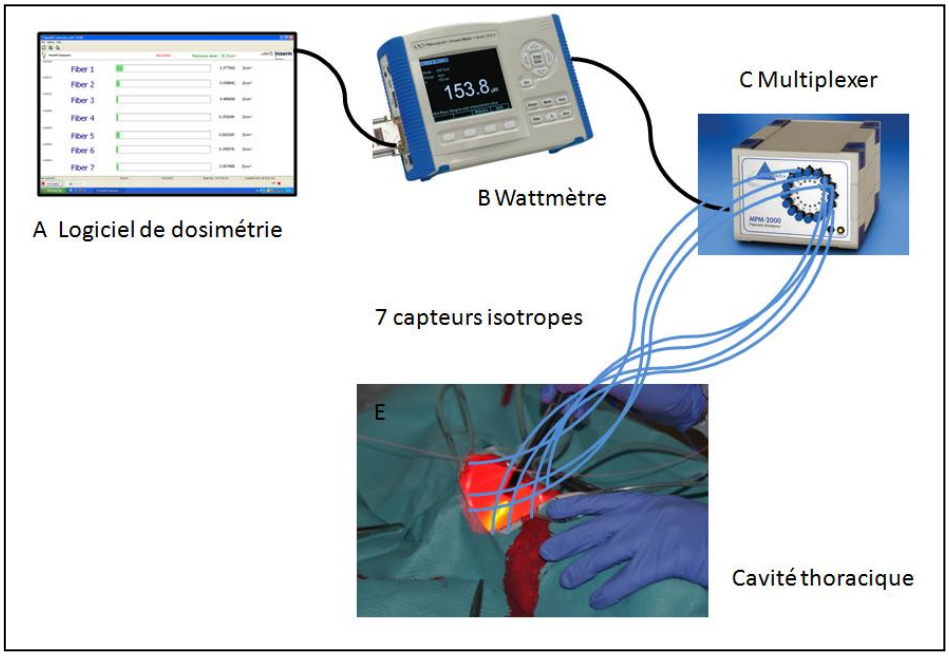
Pour des raisons administratives, les Américains de l'équipe du Pr Friedberg et Dr Zhu n'ont pas pu nous fournir leur système de dosimétrie. Ainsi, pour les besoins de l'essai clinique de phase II et des expériences décrites ultérieurement, nous avons dû développer au sein du laboratoire INSERM U1189, un système de dosimétrie équivalent à celui utilisés par les Américains. Ce système a d'abord été testé sur un fantôme de cavité thoracique, décrit chapitre 3, (paragraphe 2.3.).Il a été pensé et conçu, puis validé, par Gregory Baert (INSERM U1189) et moi-même.

Il est schématisé sur la Figure 15. Il est composé des éléments suivants (matériels décrits dans l'Annexe 5) :

- **un ordinateur et un logiciel de dosimétrie MesoPDT** élaboré au laboratoire (figure 15A)
- **un wattmètre** Newport® 1918-R (Figure 15B)

- **un multiplexeur de fibre optique** OceanOptics® MPM-2000-UV-VIS-400-1x16 (Figure 15C)
- **7 capteurs isotropes** Medlight® Model IP 85
- **un capteur avec photodiode calibrée** Newport® 818-SL

Figure 15 : Système de dosimétrie avec les sept capteurs isotropes conçu au laboratoire



Les 7 capteurs isotropes issus de la cavité thoracique sont branchés au multiplexeur, auquel est connecté le capteur avec photodiode, lui-même relié au wattmètre pour mesurer la puissance de lumière reçue à chaque capteur. Le wattmètre communique ensuite les informations au logiciel sur l'ordinateur. Le multiplexeur permet de transmettre au wattmètre les puissances recueillies par les sept capteurs isotropes de manière quasi simultanée : la puissance de lumière est transmise au travers des 7 entrées du multiplexeur sur les 16 disponibles, de manière séquentielle, et avec un temps de changement entre deux entrées de moins de 150 millisecondes. Le logiciel MesoPDT collecte les puissances de lumières mesurées par le wattmètre pour chaque capteur et les cumulent en fonction du temps. Deux ajustements ont dû être réalisés sur la dosimétrie totale en lien avec la perte de puissance due à la traversée du multiplexeur et le facteur de calibration entre puissance et irradiance.

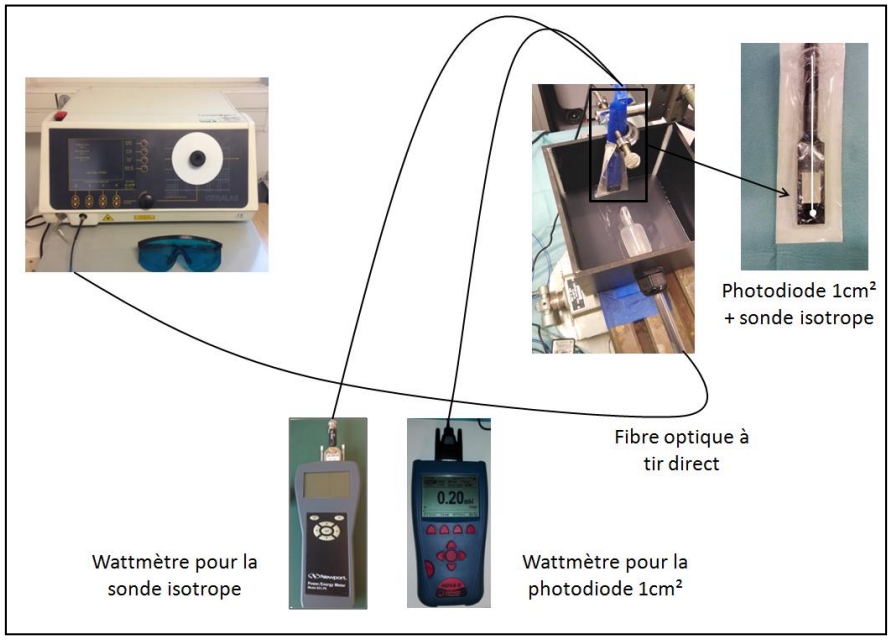
La traversée du multiplexeur induit une perte de puissance, que nous avons calculé en comparant la puissance de sortie d'un capteur isotrope, équivalent à la puissance d'entrée du multiplexeur, à celle de sortie du multiplexeur sur les 16 entrées. Cette perte de puissance a été estimée à 60%, et cette donnée a été intégrée dans la dosimétrie totale sur le logiciel.

Pour la dosimétrie de lumière de la PDT, nous souhaitons obtenir des irradiances c'est-à-dire une dose d'énergie délivrée sur une surface, exprimées en watt/cm². Cependant, les capteurs isotropes ne donnent que la dose de lumière en puissances, en watt. Il est donc nécessaire de définir un facteur de calibration entre la puissance recueillie par le capteur isotrope (watt) et l'irradiance délivrée (watt/cm²).

4.2.2. Calcul du facteur de calibration

Pour obtenir ce facteur de calibration, nous avons comparé les mesures de puissance au niveau du capteur isotrope et d'irradiance au niveau d'une photodiode d'un centimètre carré de surface. Ces mesures étaient réalisées selon le schéma expérimental illustré Figure 16.

Figure 16 : Montage expérimental pour le calcul du facteur de calibration



Le matériel de ces expériences comprenait :

- **un laser médical** Ceramoptec®, Diode-Laser 635 ± 3 nm, puissance allant de 0,1W à 3W
- **une fibre optique à tir direct** FiberTech® BareFiber
- **un wattmètre** Newport® 1918-R pour le capteur isotrope
- **un wattmètre** Ophir ®Nova II P/N 7Z01550 pour le capteur avec photodiode d'1cm²
- **capteur isotrope** Medlight® Model IP 85
- **capteur avec photodiode** Ophir ®Nova II PD300 P/N 7Z02410; surface de 1cm²

La fibre optique à tir direct reliée au laser était disposée dans la baguette lumineuse habituellement utilisée, fixée dans la cuve noire remplie d'une solution d'intralipide à 0,01%. En face de la baguette étaient fixés la photodiode d'1cm² et l'extrémité sphérique du capteur isotrope. Cette dernière était devant et au centre de la photodiode. La photodiode n'étant pas immersible, les deux capteurs étaient protégés par un étui en plastique transparent. Les capteurs étaient connectés à leurs wattmètres respectifs.

J'ai recueilli les mesures de la puissance et l'irradiance correspondante à diverses puissances de laser données. La fibre directe, la sonde isotrope, la quantité d'intralipide et la distance entre source lumineuse et capteurs étaient changées entre différentes expériences, avec au total une cinquantaine de mesures. Le **facteur de calibration moyen obtenu était CalibFactor = 14447 cm^{-2}**, avec un calcul d'erreur entre valeur expérimentale et valeur calculée de 0,09%.

5. Déroulement de l'essai clinique

L'essai clinique MesoPDT a débuté en Février 2016 avec le premier patient traité le 22 Février. Neuf patients ont été sélectionnés pour l'étude, mais seuls quatre patients se sont avérés éligibles et ont reçu un traitement complet par pleurectomie/décortication, PDT intrapleurale, radiothérapie des orifices de drains et chimiothérapie. Le dernier traitement a eu lieu le 27 Février 2017.

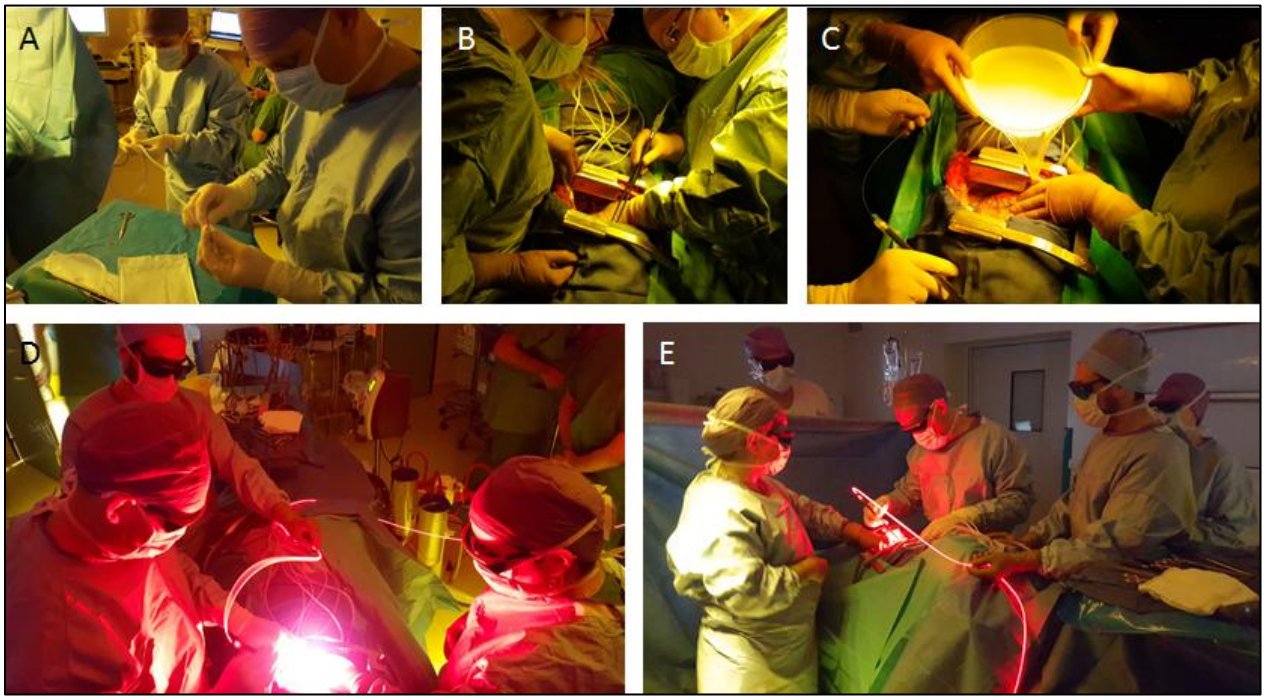
Les cinq autres patients se sont révélés inéligibles à l'essai après décision du Comité de Surveillance Indépendant (CSI) et ceci pour les raisons suivantes :

- complication pré-opératoire : péritonite sur syndrome occlusif suite à la pose de jéjunostomie, avant la chirurgie de P/D
- non résécabilité : résection macroscopique complète impossible (R2) en raison d'un envahissement tumoral œsophagien trop important constaté lors de la chirurgie de P/D
- non résécabilité : adénopathie cœliaque (stade IV) retrouvée sur l'imagerie pré-opératoire
- présence d'un thrombus intra-cardiaque en continuité avec l'extrémité distale du cathéter de chambre implantable constaté sur le TDM thoracique pré-opératoire, et persistant après six semaines d'anticoagulation efficace
- délai entre le traitement de deux patients trop court : le patient n°2 était encore en soins intensifs de chirurgie thoracique, et les conditions cliniques n'étaient pas réunies pour traiter raisonnablement un troisième patient dan le cadre de l'essai

Les caractéristiques des patients inclus et celles du traitement chirurgical et de la PDT sont détaillées dans le Tableau 4. Parmi les quatre patients, il y'avait deux femmes et deux hommes, et ils étaient âgés entre 53 et 71 ans. Pour tous les patients, il s'agissait d'un MPM de type épithélioïde et du côté droit. Chaque patient était hospitalisé dans le service de Chirurgie Thoracique au minimum 24 heures avant le traitement (P/D et PDT). Une injection de Photofrin® à la dose de 2mg/kg (soit entre deux et trois flacons) lui était administrée à 8h00, la veille de la chirurgie. A partir de ce moment-là, les mesures de sécurité étaient prises pour que le patient ne soit pas exposé directement à la lumière (lampes éteintes, volets descendus, filtres de lumière au bloc opératoire…). Le lendemain, le patient bénéficiait d'une pleurectomie/décortication, étendue ou non. En effet, selon le degré d'envahissement tumoral constaté lors de la chirurgie, une plaque péricardique et/ou diaphragmatique était posée après résection éventuelle du péricarde et/ou diaphragme. La résection était macroscopiquement complète pour les quatre patients. Environ une à deux heures avant la fin estimée de la résection tumorale, l'équipe du laboratoire et moi-même ainsi que le Pr Scherpereel

arrivions au bloc opératoire pour préparer le matériel nécessaire à la PDT intrapleurale. Les sept capteurs isotropes étaient insérés puis fixés dans les tubulures intraveineuses (Figure 17 A), cousus à la paroi thoracique par les chirurgiens (Figure 17 B) selon les localisations intrathoraciques des Américains, et connectés au système de dosimétrie. La baguette lumineuse était assemblée, puis la cavité intrathoracique était remplie de la solution diffusante d'intralipide à 0 ,01% à une température autour de 39°C (Figure 17 C). La fibre optique de la baguette lumineuse était connectée au laser avec une puissance de 6W, et une longueur d'onde à 630nm. Les lunettes de protection du laser étaient mises. Une fois la baguette lumineuse plongée dans la solution diffusante, le laser était allumé, le système de dosimétrie était mis en route et l'illumination pouvait commencer (Figure 17 D et E). Afin de permettre à la fibre optique de refroidir et à la solution diffusante d'être changée (trop froide ou trop de micro-saignements), l'illumination était en pause d'une minute, toutes les quatre minutes. La baguette lumineuse était déplacée doucement dans la cavité, et les organes tels que le poumon ou le diaphragme étaient refoulés manuellement pour une illumination plus complète.

Figure 17 : Thérapie photodynamique intrapleurale au CHRU de Lille ; A et B : installation des capteurs isotropes ; C : solution diffusante d'intralipide versée dans la cavité thoracique ; D et E : illumination de la cavité thoracique avec la baguette lumineuse



Le temps d'illumination variait de 46 à 60 minutes et la dosimétrie moyenne appliquée au niveau des capteurs variait de 1,7 à 12 J/cm². Une fois l'illumination terminée, la solution diffusante était aspirée, les capteurs isotropes retirés, et les chirurgiens finissaient leur chirurgie. Le patient était ensuite transféré dans le service de Soins Intensifs de Chirurgie Thoracique.

Tableau 4 : Caractéristiques des quatre patients inclus dans l'essai clinique, et de leurs traitements par chirurgie et thérapie photodynamique intrapleurale

Patient n°	**Caractéristiques du patient**			**Traitement chirurgical**				**Thérapie photodynamique**			**Staging post-opératoire**	
	Sexe (H/F)	Age	Côté du MPM	Date du traitement	Durée de la chirurgie (heures)	Pose d'une plaque péricardique	Pose d'une plaque diaphragmatique	Temps d'illumination (minutes)	Dosimétrie : valeur min/max (J/cm²)	Dosimétrie moyenne (J/cm²)	TNM	Stade
1	F	53	Droit	22/02/2016	13h50	oui	oui	56	10/15	12	pT3N1M0	III
2	H	71	Droit	11/04/2016	12h30	oui	oui	60	10/14	11,7	pT3N2M0	III
3	F	62	Droit	30/05/2016	12h30	non	oui	52	7/10,7	8,3	pT3N0M0	III
4	H	67	Droit	27/02/2017	12h30	oui	non	46	1/2,5	1,7	pT2N0M0	II

H=homme, F=femme, MPM=mésothéliome pleural malin, classification TNM selon l'IMIG (Annexe 1)

La patiente n°1 a été opérée le 22 Février 2016, avec mise en place d'une plaque diaphragmatique et péricardique ; la durée de l'illumination était de 56 minutes avec une dosimétrie de lumière entre 10 et 15 J/cm² selon les capteurs. Elle a été extubée à J1 de la chirurgie mais a présenté le soir même une détresse respiratoire aigüe nécessitant un support d'oxygène par Optiflow. Le bilan cardiaque mettait en évidence une dysfonction cardiaque droite, avec un TDM thoracique des condensations parenchymateuses diffuses bilatérales prédominant à droite, évocateur d'un œdème pulmonaire lésionnel, très probablement secondaire à la PDT. Un traitement déplétif a été mis en route, avec perfusion d'albumine. Le sevrage en oxygène a été obtenu à J11. Les drains thoraciques étaient retirés à J7 postopératoire. Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave (EIG) rapporté pour l'étude.

Le **patient n°2** a été opéré le 11 Avril 2016, avec mise en place d'une plaque diaphragmatique et péricardique ; la durée de l'illumination était de 60 minutes avec une dosimétrie de lumière entre 10 et 14 J/cm² selon les capteurs. Les suites opératoires furent marquées par une bradycardie sur bloc auriculo-ventriculaire III, avec choc cardiogénique à J1 post-opératoire. Une prise en charge médicale immédiate permît de retrouver un bon équilibre hémodynamique (remplissage et amines) et le retour à un rythme sinusal. Le patient fut extubé à J2 postopératoire. L'examen neurologique faisait état d'une souffrance cérébrale sur bas débit confirmée sur IRM cérébrale, avec cliniquement une aphasie de Broca et hémi négligence droite. De plus, à J9 post-opératoire le TDM thoracique objectivait une collection intra-thoracique droite, faisant suspecter un pyothorax. Le patient fut repris au bloc opératoire le lendemain pour évacuation de la collection. L'évolution fut progressivement favorable à la sortie d'hospitalisation une récupération partielle de ses fonctions neurologiques avec de la rééducation, puis complète les semaines suivantes.

La **patiente n°3** a été opérée le 30 Mai 2016, avec mise en place d'une plaque diaphragmatique; la durée de l'illumination était de 52 minutes avec une dosimétrie de lumière entre 7 et 10,7 J/cm² selon les capteurs. Elle a été extubée à J2 post-opératoire. A J5, elle présente une détresse respiratoire aigüe, associée à une hyperthermie à 39°C, avec mise en place de ventilation non invasive et oxygénothérapie par Optiflow, puis intubation orotrachéale. Le TDM thoracique retrouvait des condensations parenchymateuses bilatérales prédominant à droite et la patiente a été transférée en réanimation chirurgicale pour suite de prise en charge de ce syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) probablement secondaire à la PDT intrapleurale. Des prélèvements pneumologiques microbiens ont mise en évidence par la suite une Klebsiella Pneumoniae, en faveur d'une trachéo-bronchite nosocomiale. Après antibiothérapie et corticothérapie, l'évolution fut favorable, avec un sevrage ventilatoire le 5 juillet et un TDM thoracique qui objectivait une disparition complète des condensations parenchymateuses.

Le **patient n°4** a été opéré le 27 Février 2017, avec mise en place d'une plaque péricardique ; la durée de l'illumination était de 46 minutes avec une dosimétrie de lumière entre 0,9 et 2,3 J/cm² selon les capteurs. Le patient a été extubé à J1 post-opératoire. A J2, le patient a présenté un syndrome sub-occlusif traité médicalement. A J3, le patient a présenté une pneumonie nosocomiale à Klebsiella Pneumoniae et une embolie pulmonaire sous segmentaire gauche, d'évolution favorable.

Les suites opératoires sont synthétisées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Suites opératoires des quatre patients inclus dans l'essai clinique

Patient n°	**Suites opératoires**		
	Complications post-opératoires	Transfert en réanimation	Durée d'hospitalisation (jours)
1	Détresse respiratoire (J1) en lien avec œdème pulmonaire lésionnel	non	25
2	BAV III (J1), Aphasie de Broca et héminégligence droite sur hypoxie cérébrale, Pyothorax (J9)	non	43
3	SDRA (J5) avec ré-intubation, Pneumopathie nosocomiale à Klebsiella Pneumoniae	oui	40
4	Embolie pulmonaire sous segmentaire(J3), Pneumopathie nosocomiale à Klebsiella Pneumoniae (J3)	non	26

(Jx) = Jx post-opératoire, SDRA = syndrome de détresse respiratoire aigüe

Une fois sortie d'hospitalisation, tous les patients ont réalisé leur radiothérapie prophylactique des orifices de drainage (trois séances de 7 Gy), suivie d'une chimiothérapie adjuvante par six cures de sels de platine et pémétrexed. Cette chimiothérapie a été correctement tolérée dans l'ensemble avec comme seule toxicité sévère une neutropénie grade 3 et une neutropénie grade 4, et a pu être conduite entièrement. Ensuite, une surveillance par imagerie (TDM thoraco-abdomino-pelvien, TEP scanner et imagerie cérébrale) était organisée tous les deux mois, jusqu'à la sortie de l'étude ou douze mois après la chirurgie.

La patiente n°1 n'a pas présenté de récidive avec un dernier bilan d'imagerie rassurant en Septembre 2017, soit à 19 mois de son traitement.

Le patient n°2 a présenté une récidive locale homolatérale et péritonéale en Mars 2017 à onze mois du traitement, avec une ascite réfractaire pour laquelle un drainage à demeure abdominal de type

PleurX a été mis en place. Une chimiothérapie par carboplatine/pémétrexed a été reprise le 10 Mai 2017.

La **patiente n°3** n'a pas présenté de récidive, avec une dernière évaluation par imagerie en Mai 2017 qui ne montre pas d'évolutivité, soit 12 mois après sa chirurgie.

Le patient n°4 a réalisé sa dernière cure de chimiothérapie le 31 Août 2017 et le dernier bilan d'imagerie en septembre 2017 ne retrouvait pas de signe de récidive à sept mois du traitement par chirurgie et PDT.

6. Difficultés rencontrées

Tout au long de cet essai clinique, nous avons été confrontés à différents types de difficultés et nous avons fait notre mieux pour améliorer notre prise en charge patient après patient.

Le Pr Joseph Friedberg est venue nous rendre visite à Lille du 7 au 09 Décembre 2016 (entre le patient n°3 et n°4), afin d'expertiser la technique chirurgicale de pleurectomie-décortication et d'échanger concernant la procédure d'illumination intra-thoracique. Au moment de sa venue, le patient n'était malheureusement pas éligible à l'essai clinique. Ceci a permis de revoir de nombreux points concernant la PDT intrapleurale, notamment le placement des capteurs isotropes et le déplacement de la baguette lumineuse dans la cavité thoracique, et les suites opératoires et le monitoring du patient.

Difficultés techniques

- **Approvisionnement du photosensibilisateur Photofrin®**

Au début de l'essai, le Photofrin® était fourni par l'entreprise Concordia et il n'y avait pas de problème. A la fin de l'année 2016, la fabrication de ce produit été reprise par Pinnacle Biologics et son approvisionnement a été rendu difficile pour des raisons commerciales, avec réception parfois très tardive des flacons. Le marché étant plus réduit en Europe par rapport aux Etats-Unis (la seule indication française du Photofrin® est pour la PDT du cancer œsophagien), il n'y avait pas de stock envisageable en France et l'approvisionnement du Photofrin® était effectué à la demande. Nous pensons donc pour les essais cliniques ultérieurs changer de photosensibilisateur.

- **Baguette lumineuse**

La baguette lumineuse utilisée pour les expériences a dû être adaptée à la puissance plus élevée du laser nécessaire pour l'essai ; la fibre optique cylindrique a été remplacée par une fibre optique à tir direct, plus résistante sur le plan thermique. A partir du Patient n°2, il a été observé une minute de pause toutes les quatre minutes d'illumination pour permettre à la fibre de refroidir, ce qui était également réalisé par l'équipe américaine à postériori.

- **Placements des capteurs isotropes dans la cavité thoracique**

Nous nous sommes rendus compte lors du traitement des premiers patients que la partie distale qui collecte la lumière de certains capteurs étaient trop cachés et ne permettait pas une dosimétrie

correcte. Nous avons adapté la pose de ces capteurs en les plaçant de manière plus exposée à la lumière, pour que la dosimétrie soit plus fiable.

- **Dosimétrie de lumière intra-opératoire**

Lors de l'illumination, nous avons eu l'impression qu'il y'avait une sous-estimation de la dose de lumière déposée et collectée au niveau des capteurs isotropes. En effet, les fluences reportées sur le logiciel étaient bien moindres que par rapport aux simulations effectuées sur le fantôme de cavité thoracique rempli de solution d'intralipide 0,01%. Il faut rappeler que le système de dosimétrie U1189 n'était pas identique à celui de l'équipe américaine, puisque le nôtre utilisait un wattmètre pour mesurer la dose de lumière, et non un spectrophotomètre comme celui américain. De plus, le facteur de calibration est peut-être très différent de celui obtenu par l'équipe de Dr Zhu. Pour des raisons administratives, nous n'avions pas pu obtenir le même dosimètre que les américains utilisent et que nous n'avions eu que très peu d'information quant à sa fabrication. Le temps total d'illumination et le volume de la cavité thoracique étaient aussi un moyen d'avoir le reflet de la dose de lumière déposée.

- **Illumination**

Nous avons dû revoir la manière de déplacer la baguette lumineuse dans la cavité thoracique après discussion avec l'équipe américaine, et notamment après la visite du Pr Friedberg à Lille : au lieu d'insister sur les endroits où se trouvaient les capteurs isotropes dans la cavité, nous avons déplacé la baguette lumineuse de manière plus homogène et régulière. De ce fait, la dosimétrie de lumière mesurée au niveau des capteurs était beaucoup plus faible pour le dernier patient traité (patient n°4).

Difficultés médicales

- **Recrutement de patients éligibles à l'essai clinique**

Nous nous sommes rendu compte de la difficulté de trouver des patients éligibles à l'essai, avec cinq patients sélectionnés mais non traités pour les raisons décrites précédemment. Il y a donc eu une période de huit mois sans inclusion. Cette notion est à prendre en compte pour la suite de notre projet.

- S**yndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) post-opératoires**

Sur les conseils de l'équipe américaine, les patients ont été extubés plus tard soit à J2, le monitoring hémodynamique a été optimisé (échographie cardiaque quotidienne, thermodilution transpulmonaire par un cathéter artériel) pour mieux gérer la balance liquidienne des patients (fortement altérée par la PDT), puis un objectif d'albuminémie minimale a été fixé à 28g/L.L'apparition d'un SDRA rapidement en post-opératoire à deux reprises nous a interloqué sur notre technique de traitement. Après avoir discuté avec l'équipe américaine, nous avons appris qu'en réalité il s'agissait d'une complication post-opératoire fréquente, en lien avec une réaction inflammatoire du poumon illuminé (et donc traité). Ces cas-là étaient peu décrits dans les articles, puisque de mieux en mieux gérée et minimisée par les équipes devenues expertes en PDT intrapleurale. La PDT génère des lésions pulmonaires inflammatoires transitoires importantes et il est capital d'adapter la balance hydrique du patient dès le traitement effectué et sur les prochains jours. Une de nos hypothèses était la résection tumorale parfois peut être trop maximale (par rapport aux Etats-Unis) induisant une trop grande mise à nu du parenchyme pulmonaire et donc une toxicité augmentée de la PDT. Nous avons également décidé pour le patient n°4 de diminuer le temps d'illumination pour relativement diminuer la dose de lumière déposée, et abaisser le risque de survenue de lésions pulmonaires post-PDT.

- **Impact psychologique de la photo-protection**

Pour les deux premiers patients, les mesures de protection instaurées par rapport à l'exposition à la lumière ont engendré des réactions semblables à un syndrome dépressif. Après avoir échangé avec l'équipe américaine, nous avons pu ajuster ces mesures en étant moins sévère, ce qui a nettement amélioré le vécu des deux patients suivants. Nous avons également plus insisté sur ces répercussions auprès des patients en pré-opératoire.

7. Conclusion

Avant cet essai clinique, l'équipe du laboratoire et les cliniciens n'avaient aucune compétence concrète dans la technique de la PDT intrapleurale. Grâce à l'expérience de l'équipe ONCOTHAI dans le traitement par PDT d'autres organes, aux simulations de traitement sur fantôme, et grâce à la précieuse collaboration avec l'équipe américaine et aux différents articles détaillant la procédure, nous avons pu mener à bien le traitement de quatre patients au cours de cet essai clinique. Certains patients ont présenté des complications post-opératoires dont certaines sévères, plus ou moins liée à la PDT, mais tous ont pu récupérer de leurs suites opératoires et effectuer leur traitement adjuvant complet. A ce jour, seul un patient a présenté une récidive tumorale, et les trois autres se portent bien (PS 0), sans rechute, et sont toujours en surveillance.

Devant les difficultés de recrutement de patient éligible à l'essai non prévisibles, celles d'approvisionnement de Photofrin®, et des difficultés internes ne permettant pas de réunir les compétences chirurgicales nécessaires, l'essai clinique s'est arrêté au traitement de quatre patients et non six comme prévu initialement. Nous avons atteint l'objectif principal de faisabilité de l'étude, soit avoir une proportion minimale de 66% des patients inclus (soit 4 patients sur 6) ayant pu faire l'objet du traitement multimodal complet, incluant la PDT intrapleurale, dans les délais impartis et sans toxicités inacceptables et inattendues. Nous avons donc demandé l'autorisation au Comité de Surveillance Indépendant d'arrêter cet essai clinique après ces quatre patients.

Concernant la suite du projet clinique, nous avions obtenu initialement un financement par un PHRC national en 2013 pour réaliser un essai clinique randomisé multicentrique en France, évaluant l'intérêt de la PDT intrapleurale associée ou non au traitement multimodal chirurgical. Devant la complexité de la technique, le problème d'obtention du Photofrin® et le recrutement spécifique, restreint des patients, nous envisageons prochainement un rapprochement avec l'équipe américaine du Pr J Friedberg (University of Maryland)au sein d'un essai clinique de phase II randomisé, de design identique à celui projeté en France, déjà en cours à l'Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Philadelphia, USA) et au Rosewell Park (Buffalo, USA)(NCT02153229). Son objectif principal est d'évaluer si la PDT intrapleurale améliore la survie globale des patients traités par pleurectomie/décortication et chimiothérapie adjuvante (et radiothérapie prophylactique). . Faire partie de cet essai permettrait de mutualiser les compétences concernant la technique de PDT intrapleurale en rejoignant des équipes expertes, d'optimiser le recrutement des patients, et

d'augmenter la puissance statistique de l'étude plutôt que de débuter un essai français identique et concurrent.

D'autre part, nous envisageons de traiter des patients avec une plèvre maligne par PDT intrapleurale mais avec un PS différent, l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), qui est plus pratique à manier et plus disponible en France. Le 5-ALA induit une accumulation relativement spécifique d'un photosensibilisant : la protoporphyrine IX. Il s'administre oralement quelques heures avant le traitement et a une demie vie beaucoup plus courte que le porfimer sodium (Photofrin®), ce qui limiterait les effets secondaires et diminuerait la période où le patient doit prendre des mesures de précautions pour éviter la photosensibilisation. Ce PS est disponible directement en France. Sous le nom de Gliolan®, il est utilisé en pratique courante pour le photodiagnostic intra-opératoire des marges de résections des glioblastomes au CHRU de Lille et dispose déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Une étude pilote de faisabilité (INDYGO), menée par l'unité et le service de Neuro-chirurgie de Lille a récemment débuté. L'objectif est d'étudier la faisabilité de la PDT intraopératoire médiée par 5-ALA- Protoporhyrin IX chez les patients avec un glioblastome, après résection chirurgicale (NCT03048240).

PARTIE II

Nouvelle approche de la dosimétrie basée sur l'imagerie pour la thérapie photodynamique intrapleurale

Introduction de la partie II

Le succès de la PDT intrapleurale dépend principalement d'une illumination la plus complète et uniforme possible de la cavité pleurale. Optimiser le dispositif lumineux et la dosimétrie de lumière sont des paramètres essentiels pour améliorer cette illumination. Nous avons abordé précédemment (Partie I, Chapitre 1, paragraphe 4) comment au fil du temps cette dosimétrie de lumière a été perfectionnée. Les équipes les plus expertes dans le domaine de la PDT intrapleurale ont mis au point un dispositif lumineux adapté, ont cherché à augmenter la diffusion de la lumière dans la cavité pleurale par le biais d'une solution diffusante et ont développé un système de dosimétrie intra-opératoire utilisant sept sondes isotropiques. Le dispositif lumineux utilisé pour l'illumination de la cavité pleurale est une baguette lumineuse se déplaçant dans une solution diffusante d'intralipide, constituée d'une sonde d'intubation orotrachéale servant de guide pour la fibre optique et permettant la prise en main, avec à son extrémité un ballonnet pouvant être rempli de la solution diffusante (Figure 8) (4). Le système de dosimétrie per-opératoire le plus abouti utilise sept sondes isotropiques fixés dans la cavité pleurale à des endroits stratégiques, susceptibles d'être sur ou sous traités. La dose de lumière est recueillie à chaque point, cumulée et affichée en temps réel sur un logiciel informatique (Figures 10 et 11)(35).Ceci permet à l'opérateur d'adapter son illumination pour délivrer une dose homogène de lumière au niveau de chaque capteur. La principale limite de cette méthode de dosimétrie est qu'elle ne donne pas d'information sur la dose de lumière délivrée sur la surface pleurale entre chacun des capteurs. Ces derniers éléments concernent la dosimétrie peropératoire, mais peu d'avancées ont été décrites concernant la dosimétrie pré-opératoire.

Cette partie présente le développement expérimental, au sein du laboratoire, de deux méthodes de dosimétrie de lumière pré et per opératoire :

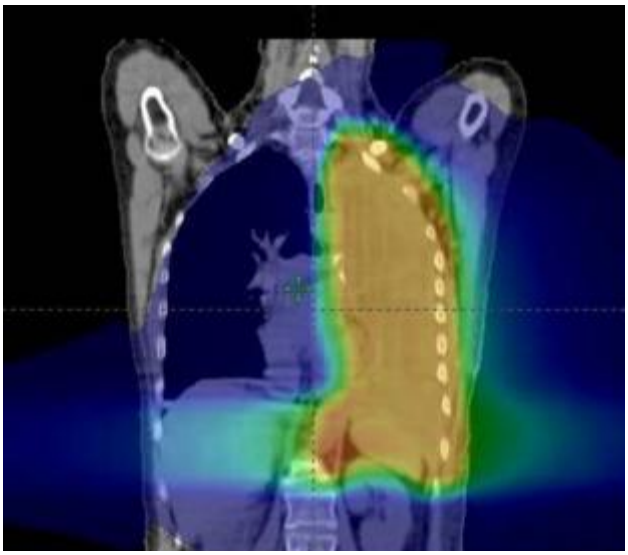
- **Chapitre 1** : description d'un logiciel de planification dosimétrique pré-opératoire, se basant sur le calcul de la surface pleurale du patient à traiter
- **Chapitre 2** : optimisation du dispositif lumineux utilisé pour la PDT intrapleurale et caractérisation de son profil d'illumination dans une solution diffusante d'intralipide
- **Chapitre 3** : description de notre méthode de dosimétrie per-opératoire innovante, basée sur l'imagerie et le repérage spatial électromagnétique, permettant d'obtenir la dose de lumière délivrée sur l'ensemble de la cavité pleurale traitée

Chapitre 1 : Dosimétrie pré-opératoire et planification thérapeutique

1. Introduction

La planification dosimétrique est une étape cruciale dans de nombreux traitements, comme la radiothérapie, où l'imagerie est un élément clef (Figure 18). Dans ce cas précis, la phase préparatoire comprend l'acquisition des données anatomiques du patient par imagerie (TDM ou IRM), puis le radiothérapeute définit les volumes à irradier, localise les organes à risque avoisinants à protéger, et établit le plan de traitement du patient (nombre de séances et dose délivrée par séance). Ensuite le radio-physicien établit la balistique du traitement : choix du nombre de faisceaux, de leurs caractéristiques (orientation, énergie, taille des champs), … Après cette phase de simulation et planification, le traitement par radiothérapie peut commencer.

Figure 18 : représentation dosimétrique du traitement par radiothérapie d'un mésothéliome pleural malin après pneumonectomie extra pleurale



Source: Henni et al., Apport des nouvelles techniques en radiothérapie thoracique Revue de Pneumologie Clinique 2014 (57)

Dans la même optique, nous avons souhaité développer un outil de planification dosimétrique se reposant sur l'imagerie pour la PDT intrapleurale. En pratique clinique, le TDM thoracique avec injection de produit de contraste en fenêtre médiastinale est l'examen de référence dans la prise en charge du MPM, pour visualiser la plèvre et le médiastin. Il s'agit du premier examen réalisé lorsqu'une néoplasie pleuropulmonaire est suspectée chez un patient et qui conduira ultérieurement

au diagnostic de MPM par thoracoscopie et biopsie pleurale. Ainsi, cette imagerie est systématiquement disponible en phase pré-opératoire et peut donc être utilisée pour la planification dosimétrique avant un traitement par PDT intrapleurale.

L'objectif était de développer un logiciel informatique permettant dedéfinir,à partir du TDM thoracique pré-opératoire et avant traitement par PDT intrapleurale, la surface (cm^2) de la cavité pleurale à illuminer, ainsi que son volume (cm^3), afin de déduire le temps nécessaire d'illumination (s), pour une dose de lumière prescrite (J/cm^2) et une puissance de laser donnée (W). Une des compétences du laboratoire d'accueil est le traitement d'images médicales et de nombreux travaux ont été dirigés sur le recalage d'image et la délinéation des organes, notamment la prostate(58,59). Dans un premier temps, une méthode de segmentation semi-automatique a été développée pour obtenir la surface de la cavité pleurale. Dans un second temps, les paramètres de l'illumination ont été intégrés au logiciel pour permettre la planification dosimétrique de la PDT.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec Wael BRAHIM, doctorant en informatique et traitement d'images (Ecole Nationale d'Ingénieurs de Tunis), et participant au projet de recherche MesoPDT dans le cadre de sa thèse de sciences.

2. Méthode de segmentation de la cavité pleurale

Le calcul de la surface pleurale nécessite la délimitation de la cavité pleurale sur toutes les coupes du TDM thoracique. En traitement d'images, cette opération est appelée segmentation. Afin de rendre cette opération plus aisée et reproductible, une méthode de segmentation automatique de la cavité pleurale fondée sur les contours a été conçue en utilisant la différence de densité entre l'air et les tissus. Dans le cas de la PDT intrapleurale pour le MPM, la surface cible à définir est la surface correspondant à la plèvre pariétale sur le TDM thoracique, soit la cavité intrathoracique après résection tumorale par P/D ou PEP. L'approche choisie, repose sur le fait que la surface de la plèvre pariétale à illuminer correspond, lorsque l'espace pleural est intègre (absence d'épanchement pleural ou de tumeur pleurale), à la surface de la plèvre viscérale autour du poumon. Le poumon étant rempli d'air, le contour de la plèvre s'effectue en délinéant les pixels dont l'intensité correspond à la densité de l'air.

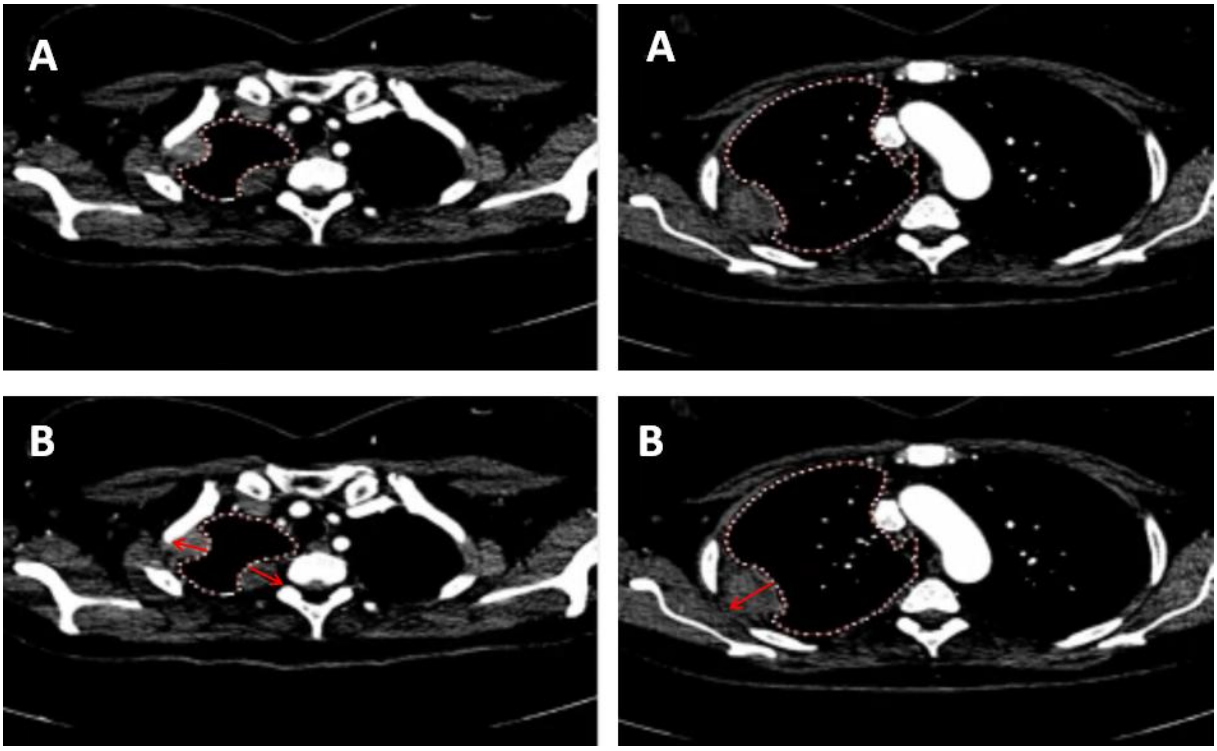
Un logiciel, créé par Wael BRAHIM, permet la segmentation automatique de la cavité pleurale. La surface et le volume pleuraux sont calculés avec les formules suivantes :

- **Surface** (cm^2) = Circonférence pulmonaire (cm) x Longueur du thorax (cm)
- **Volume** (cm^3) = Somme des surfaces (cm^2) x Epaisseur des coupes TDM (cm)

La circonférence pulmonaire était mesurée pour chaque coupe du TDM présentant une densité aérienne (et donc une surface pleurale).Le traitement des images d'un TDM thoracique par le logiciel dure environ dix minutes.

Dans le cas de nos patients atteints d'un MPM, l'espace pleural n'est pas intègre : il existe un épaississement pleural et très souvent un épanchement pleural liquidien associé. Pour une planification dosimétrique la plus précise possible, une délinéation manuelle a été combinée à la délinéation automatique du logiciel. Le technicien ou clinicien peut ajuster manuellement sur le logiciel le contour pleural sur autant de coupes de TDM que jugé nécessaire, en fonction de la présentation clinique : il déplace les petites billes au contact du poumon vers la paroi thoracique, c'est-à-dire la plèvre pariétale (Figure 19). La circonférence pulmonaire est corrigée pour correspondre au plus près de la surface à illuminer, après résection chirurgicale du MPM. Le calcul de la surface et du volume de la cavité pleurale est modifié instantanément.

Figure 19 : Coupes axiales de TDM thoracique préopératoire d'un même patient atteint d'un MPM droit : segmentation automatique (A) et manuelle (B)



Part de recherche réalisée par Camille Munck :

- Idée originale concernant la nécessite d'une méthode de dosimétrie pré opératoire pour la PDT du MPM, concept manquant dans la littérature
- Bibliographie sur la segmentation de la cavité thoracique pour évaluer comment cette méthode de dosimétrie pourrait être conçue : concept pensé par moi avec intégration secondaire d'un doctorant en informatique sur le projet
- Compétence et connaissance médicale sur le mésothéliome et la technique de la PDT pour obtenir un logiciel informatique de dosimétrie valide, utile cliniquement pour la dosimétrie pré opératoire de la PDT et facilement utilisable pour un clinicien ; adaptation du visuel, et de l'intérêt d'une correction manuelle du contourage
- Récupération d'une base de données de TDM thoraciques au CHRU de Lille de patient avec un mésothéliome pour valider notre méthode
- Validation du processus

Part de recherche réalisée par le doctorant en informatique Wael Brahim :

- Conception du logiciel informatique et codage
- Validation du processus

3. Planification dosimétrique

Sur le plan théorique,

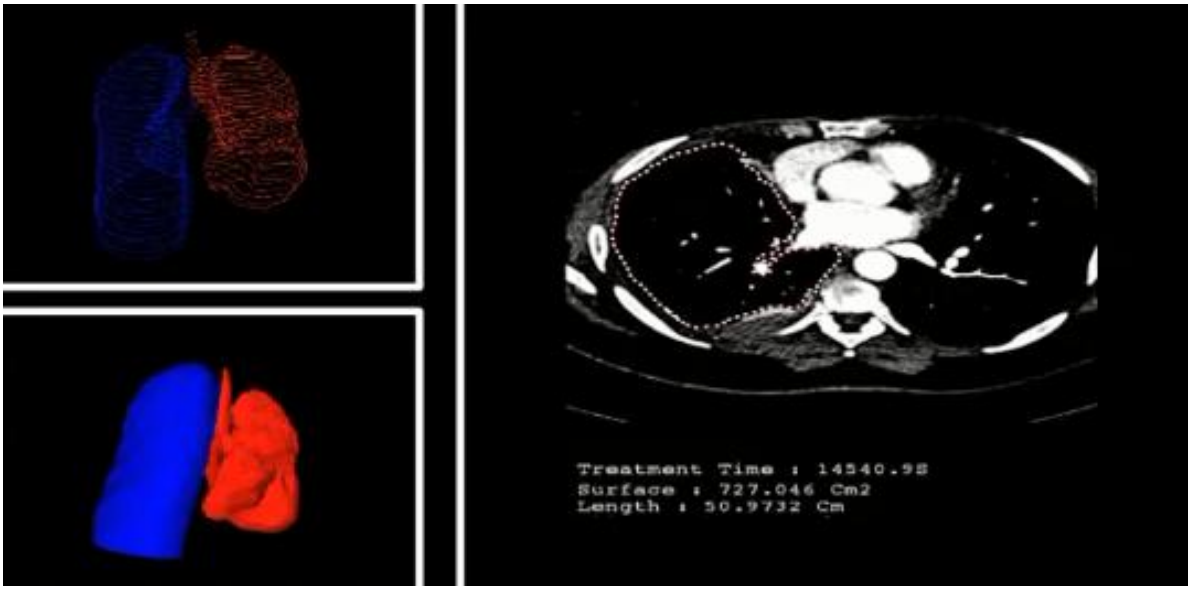
Temps de traitement (sec) = [Fluence (J/cm²) x Surface cible (cm²)] / P (W)

où la fluence est la dose de lumière à délivrer sur les surfaces cibles pleurales et P, la puissance du laser en watt au cours de l'illumination.

Le temps de traitement est dépendant de la puissance délivrée par le laser : plus celle-ci est élevée, plus le temps de traitement est court. Pour ces expériences, la puissance maximale délivrée par le laser du laboratoire est 3 W, mais en pratique clinique, elle monte à 6 ou 8 W.

Notre méthode de dosimétrie préopératoire a été validée sur les TDM thoraciques préopératoire d'un échantillon hétérogène de onze patients atteints de MPM et suivis dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique et/ou le service de Chirurgie Thoracique du CHRU de Lille. Le logiciel affiche les coupes axiales, coronales et sagittales du TDM thoracique, ainsi que le temps de traitement, la surface et la longueur de thorax pour laquelle les segmentations ont été réalisées (Figure 20).

Figure 20: Représentation en 3D du volume pulmonaire droit (en rouge) et gauche (en bleu) ; calcul de la surface à illuminer et du temps de traitement nécessaire



Les caractéristiques cliniques des onze patients (sexe, côté du MPM, TNM et stade du MPM) sont affichées dans le Tableau 6. La surface (cm^2) et le volume (cm^3) de la cavité pleurale, ainsi que le temps d'illumination (sec) nécessaire, ont été calculés pour chacun de ces patients (Tableau 6), après segmentation semi-automatique (automatique, puis manuelle). La dose de lumière souhaitée était de 60 J/cm^2, et la puissance du laser était à 3W.

Tableau 6 : Surfaces et volumes de la cavité pleurale, et temps d'illumination nécessaire des onze patients atteints de MPM, après segmentation semi-automatique (dose de lumière souhaitée de 60 J/cm^2 ; puissance du laser à 3W)

Numéro	Sexe	Côté MPM	TNM	Stade	Surface cavité pleurale (cm^2)	Volume cavité pleurale (cm^3)	Temps d'illumination (sec)
1	F	G	T3N2M0	3	902,15	5419,9	18043
2	H	D	T3N0M0	3	1032,97	3833,8	20659
3	H	G	T3N2M0	3	1279,72	4469,61	25594
4	F	D	T2N0M0	2	783,14	2698,75	15663
5	H	D	T2N2M0	3	664,63	917,67	13292
6	H	G	T3N0M0	3	1390,73	2522,66	28574
7	F	D	T3N0M0	3	1378,7	6215,37	27574
8	H	G	T3N2M0	3	1188,63	1531,6	23772
9	H	G	T3N2M0	3	1283,53	5337,63	25670
10	F	G	T2N2M0	3	892,24	1838,24	17844
11	H	D	T2N0M0	2	1270,2	4569,77	25404

F=femme, H=homme, MPM=mésothéliome pleural malin, G=gauche, D=droit

Les surfaces des différentes cavités pleurales et les temps d'illumination nécessaires théoriques varient respectivement de 664 cm^2 à 1390 cm^2, et de 13292 secondes (soit 221 minutes) à 28574 secondes (soit 476 minutes).

Les outils informatiques et les algorithmes utilisés pour développer cette méthode de segmentation de la cavité pleurale sont plus amplement détaillés dans l'article intitulé « Malignant Pleural Mesothelioma Segmentation For Photodynamic Therapy planning » (60), publié par Wael Brahim et Nacim Betrouni.

4. Discussion et conclusion

Le concept de dosimétrie pré opératoire par calcul de la surface pleurale à illuminer, à partir de l'imagerie, a déjà été décrit dans trois études dirigées par la même équipe américaine pour le traitement du MPM par PDT. Dans la première étude en 1994(44), la surface de l'hémithorax à traiter a été définie à partir du TDM thoracique du patient, en utilisant un planimètre, et un modèle d'hémithorax à taille humaine était construit, permettant de calculer la surface totale à illuminer. Dans les deux autres études(45,46), la circonférence de la cavité était mesurée sur le TDM thoracique sur plusieurs centimètres, puis multipliée par la longueur du thorax, ne donnant qu'une approximation très relative de la surface pleurale totale à traiter. Par la suite, les articles publiés sur la PDT intrapleurale ne mentionnaient pas de dosimétrie pré opératoire basée sur l'imagerie, malgré les avancées technologiques dans ce domaine. Par ailleurs, la segmentation et la mesure volumétrique du MPM a déjà été étudiée mais pour améliorer l'évaluation de la réponse de la tumeur au traitement (61)et non dans une optique de dosimétrie pour la PDT. Dans le cadre d'une approche globale de la dosimétrie, il était donc intéressant de développer une méthode de calcul de surface et de volume de cavité pleurale précise, simple à utiliser par le technicien ou le clinicien, et le plus proche de la réalité possible. Avec l'essor de l'informatique et du traitement d'images, la segmentation automatique des images radiologiques s'est bien développée, notamment dans le domaine de la radiothérapie pour la délinéation des volumes à irradier. Malgré la similarité de dosimétrie entre la radiothérapie et la PDT, l'un pour le rayonnement, l'autre pour la lumière, on ne retrouve pas dans la littérature récente de méthode de dosimétrie pré-opératoire pour la PDT par segmentation d'imagerie, quelques soient les organes concernés.

Nous avons réussi à réaliser un système de segmentation de la cavité pleurale dédiée pour la dosimétrie de la PDT et spécifique du MPM. En segmentant les images des onze TDM thoraciques, nous avons été confrontés à deux types de difficulté compromettant l'exactitude et la précision de la méthode. D'une part, la présence de bulle d'air au niveau des bronches ou du parenchyme pulmonaire entraînait des artéfacts de segmentation. Ceci a été corrigé par un algorithme de comblement des trous d'air. D'autre part, les présentations cliniques des MPM varient d'un simple épaississement de la plèvre à un épanchement pleural de moyenne abondance, responsables d'une atélectasie du poumon et donc d'une délinéation automatique de la cavité pleurale faussée. La délinéation manuelle associée à la segmentation automatique a permis de remédier à ce problème.

La formule théorique de planification dosimétrique « Temps de traitement(sec) = [Fluence (J/cm²) x Surface cible (cm²)] / P (W) » a cependant des limites et ne peut pas être utilisée de manière linéaire en pratique clinique. Elle ne prend pas en compte les phénomènes de diffusion et de réflexion de la lumière à l'intérieur de la cavité pleurale remplie de solution diffusante à base d'intralipide. Elle ne prend pas en compte la variabilité inter-opérateurs lors du déplacement de la baguette et des obstacles présents dans la cavité, comme le poumon restant ou le diaphragme qui remonte.

Plus récemment, l'équipe américaine de Philadelphie dirigée par Dr Timothy Zhu a effectué de nombreux travaux sur la dosimétrie pour la PDT intrapleurale. Parmi ces travaux, les surfaces et volumes de la cavité pleurale à traiter ont été étudiés dans un objectif de dosimétrie pendant la PDT intrapleurale, mais pas en pré-thérapeutique. Ces mesures ont été calculées à partir d'un système de repérage spatial par infra-rouge intégré à la baguette lumineuse qui se déplace dans la cavité pleurale lors du traitement par PDT. Pour 12 patients, la surface à traiter variait de 476 à 1133 cm² et le volume de 883 à 2651 cm^3 (52). Ces résultats sont concordants avec nos mesures concernant la surface, mais nous obtenons des volumes de cavité pleurale parfois plus élevés (Tableau 6). Une corrélation entre le temps de traitement, et la surface et le volume traités a été retrouvée pour ces mêmes 12 patients : temps (sec) = 4,8 x surface (cm²) et temps (sec) = 2,33 x volume (cm^3) (52). Il pourrait effectivement être intéressant pour notre méthode de dosimétrie d'obtenir un facteur de corrélation entre la surface et le volume de la cavité pleurale en pré-thérapeutique et le temps de traitement nécessaire pour une dose de lumière souhaitée. La même équipe a publié dernièrement une méthode de représentation spatiale de la cavité pleurale pendant traitement, toujours à partir du système infra-rouge. Ce système de navigation est fixé sur la baguette lumineuse se déplaçant dans la cavité, et permet d'obtenir les contours de la cavité pleurale traitée. La géométrie pleurale 3D obtenue est transposée sur l'imagerie pré-opératoire du patient par une méthode de recalage d'image déformable, avec visualisation de la dose de lumière déposée sur la surface pleurale et les organes à risque (62,63). Cependant, ceci ne rentre plus dans le cadre d'une dosimétrie pré-opératoire mais per-opératoire.

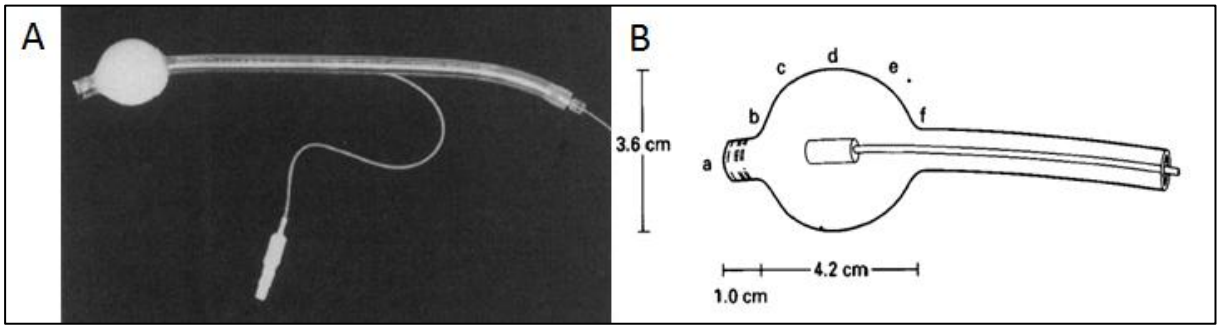
Chapitre 2 : Dosimétrie dans la thérapie photodynamique intrapleurale : caractérisation du dispositif lumineux

1. Introduction

Le dispositif lumineux et son environnement font partie des éléments essentiels à considérer dans l'illumination de la cavité pleurale pour la PDT. Aujourd'hui le dispositif lumineux utilisé est une sonde d'intubation orotrachéale dans laquelle est insérée la fibre optique connectée au laser. La cavité pleurale et le ballonnet de la sonde d'intubation sont remplis d'une solution d'intralipide à une concentration de 0,01% (Figure 8) (4). La solution d'intralipide est une émulsion de graisse (phospholipides) qui a pour application médicale la nutrition parentérale (intraveineuse). Ce produit est fréquemment utilisé comme modèle de tissu ou milieu de diffusion pour la lumière. Il présente l'avantage d'être peu couteux et stérile, de peu absorber la lumière et d'avoir un coefficient de diffusion ajustable à sa concentration(64).

Les problématiques concernant le choix du dispositif lumineux, son adaptation à l'anatomie concernée par le traitement et son profil d'illumination ont déjà été soulevées. Dans les années 1990, Allrdice *et al.* ont présenté de nombreux dispositif lumineux pour différentes applications cliniques de PDT intra-opératoire adjuvante et soulignaient déjà l'importance d'une dosimétrie de lumière précise(65).Une autre équipe a cherché à développer un dispositif lumineux garantissant une illumination homogène et reproductible, et permettant des mesures d'irradiance, pour l'illumination de la cavité naso-pharyngée(66). Dans le même souci de délivrer la lumière la plus uniforme possible dans ces cavités complexes, une équipe a développé pour la PDT du MPM un applicateur lumineux pour le sinus diaphragmatique avec deux capteurs isotropes pour une dosimétrie simultanée(67). En 1991, DeLaney *et al.* ont publié une étude sur un dispositif lumineux avec un ballonnet et une fibre optique (Figure 21A), conçus pour la PDT intrapleurale et intrapéritonéale, conscient de la nécessité de délivrer une lumière homogène sur ces surfaces complexes(68). C'est à ce jour la seule équipe à avoir étudié l'illumination d'un dispositif lumineux construit à partir d'une sonde d'intubation orotrachéale modifiée. Ils ont mesuré l'irradiance de 6 points à la surface du ballonnet gonflé (Figure 21B). Du point a au point f, l'irradiance était respectivement 49%, 65%, 94%, 100%, 88% et 49% de la puissance de sortie du laser.

Figure 21: A = Baguette lumineuse conçue par DeLaney *et al. ; B* = Points de mesure des irradiances autour du dispositif lumineux



Source: DeLaney et al. Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery 1991(68)

Sachant que l'illumination et la dosimétrie de lumière sont des facteurs clés dans le succès de la PDT intrapleurale, il paraît donc nécessaire de revenir aux fondamentaux et d'évaluer le profil de lumière délivré par le dispositif lumineux utilisé pendant la procédure. Dans ce chapitre, nous présentons un dispositif lumineux inspiré de celui de Friedberg *et al.* (Figure 8), optimisé et standardisé, ainsi qu'une méthode de caractérisation de son profil lumineux, dans les conditions cliniques de la PDT pour le MPM.

Ce travail a été réalisé avec Romain DELOS, stagiaire en Mesures Physiques au laboratoire.

La caractérisation du profil lumineux de notre baguette lumineuse a fait l'objet d'une publication intitulée « Illumination profile characterization of a light device for the dosimetry of intra-pleural photodynamic therapy for mesothelioma »(69) et est présentée en Annexe 6.

2.Matériels et méthodes

2.1.Matériels

Le matériel utilisé au cours de ce chapitre est illustré dans l'Annexe 5 qui reprend l'ensemble du matériel utilisé au cours de la thèse.

2.1.1 Matériels de mesure et d'expérimentations

Le matériel utilisé pour la dosimétrie de lumière :

- **un wattmètre** Newport® 841-PE, avec une précision de 0,1 nW
- **des sondes isotropiques** Medlight® Model IP 85, avec une extrémité sphérique permettant de collecter la lumière dans toutes les dimensions de l'espace
- **un capteur avec photodiode** Ophir ®Nova II ; surface plane de 1cm²
- **un appareil photo numérique** SPIRICON®
- **un banc de mesure**, deux degrés de liberté en translation verticale et horizontale sur 25 mm, pour déplacer le capteur isotrope au-dessus du dispositif lumineux

Le reste du matériel comprenait :

- **un laser médical** Ceramoptec®, Diode-Laser 635 ± 3 nm, puissance allant de 0,1W à 3W
- **une cuve** en plastique noire d'une capacité d'environ 2300 ml, dans laquelle mettre le liquide diffusant et la baguette lumineuse
- une **solution diffusante d'intralipide** 0,01% composée à partir d'**Intralipid® 20%**et d'eau; un millilitre d'intralipide 20% était dilué dans deux litres d'eau afin d'obtenir cette concentration.

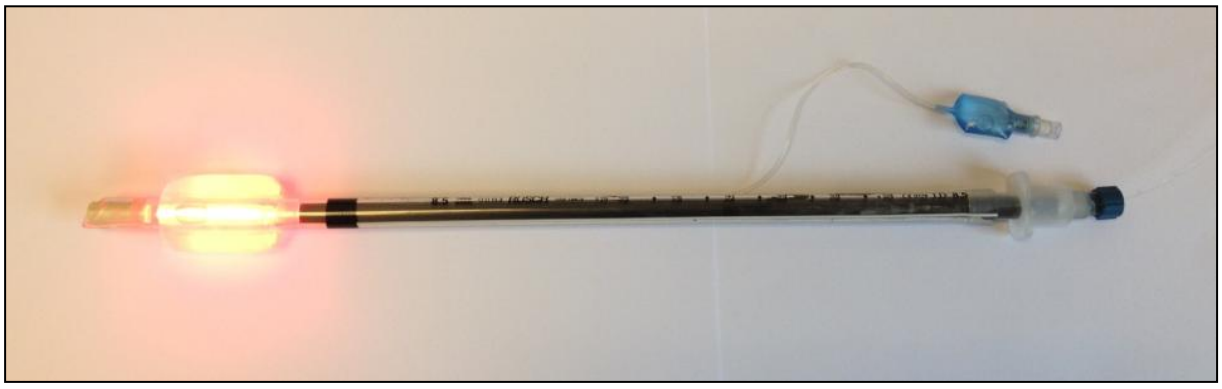
2.1.2. Dispositif lumineux

L'objectif était d'optimiser la baguette lumineuse déjà utilisée en pratique clinique, notamment par l'équipe de Friedberg, afin de rendre son l'illumination la plus aisée et reproductible possible, tout en gardant un dispositif lumineux stérile, de montage facile et sans danger pour le patient. Le principe de la sonde d'intubation orotrachéale dans laquelle est insérée la fibre optique a été maintenu, mais d'autres composants ont été ajoutés.

La baguette lumineuse est illustrée Figure 22 et était composée des éléments suivants :

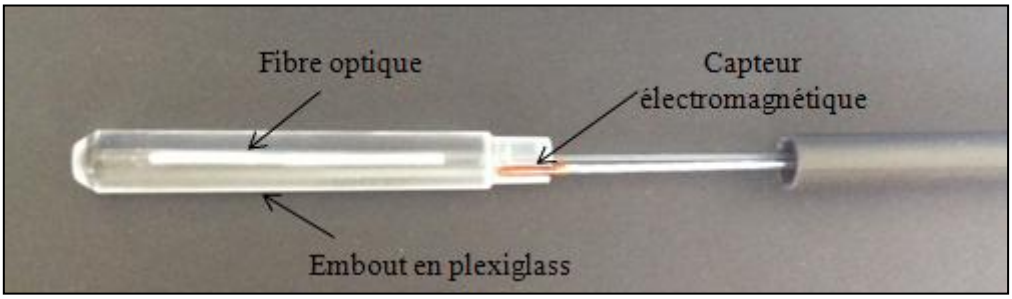
- **une sonde d'intubation orotrachéale** Rüschelit® Super Safetyclear (diamètre intérieur = 8,5mm, avec un ballonnet gonflable de 30mm de longueur et de 20ml de contenance)
- **une fibre optique cylindrique** Medlight ® de 40 mm de longueur
- **un tube en carbone** manufacturé au laboratoire
- **un raccord** imprimé 3D en résine ou polyéthylène téréphtalate (PET) pour raccorder le tube en carbone et le luer lock
- **un luer lock** Medlight® (fourni avec la sonde isotropique Medlight®)
- **un embout en plexiglass** conçu au laboratoire

Figure 22 : Baguette lumineuse conçue au laboratoire U1189 assemblée



Le tube en carbone inséré dans la sonde d'intubation permet de la rigidifier et de réduire sa courbure naturelle, et ainsi faciliter la maniabilité de la baguette lumineuse dans la cavité thoracique. Le raccord permet de connecter le tube en carbone et le luer lock. Le luer lock sert à fixer la fibre optique pour qu'elle ne bouge pas pendant l'illumination et de maintenir son extrémité à une certaine distance. L'embout en plexiglass, dans lequel passe la fibre optique, est emboité dans le tube de carbone. Le plexiglass a été choisi pour sa transparence, afin de ne pas limiter la diffusion de la lumière. Il permet de maintenir la fibre optique le plus centrée possible sur le plan horizontal au niveau du ballonnet et de donner un repère pour positionner l'extrémité diffusante de la fibre (Figure 23). La diffusion de la lumière est donc plus homogène et reproductible. L'embout en plexiglass a été conçu de manière à pouvoir fixer un capteur électromagnétique (6 DOF Model 180 TrakStar®) au niveau d'une encoche au-dessus de la partie diffusante de la fibre optique. Le capteur électromagnétique ne présente pas d'utilisation dans ce chapitre et ne modifie pas la définition de notre profil d'illumination et son intérêt sera expliqué dans le chapitre 3.

Figure 23 : Embout en plexiglass permettant de maintenir la fibre optique cylindrique et le capteur électromagnétique



2.2. Méthodes

La distribution de lumière autour de la partie lumineuse de la baguette a été caractérisée par deux méthodes complémentaires : des mesures directes de puissance de lumière en utilisant des sondes isotropiques et une estimation d'irradiance par photographie numérique. La première méthode permet un échantillonnage partiel mais précis des mesures, tandis que la deuxième permet des mesures continues et complètes sur le plan spatial.

2.2.1. Mise en place de la baguette lumineuse

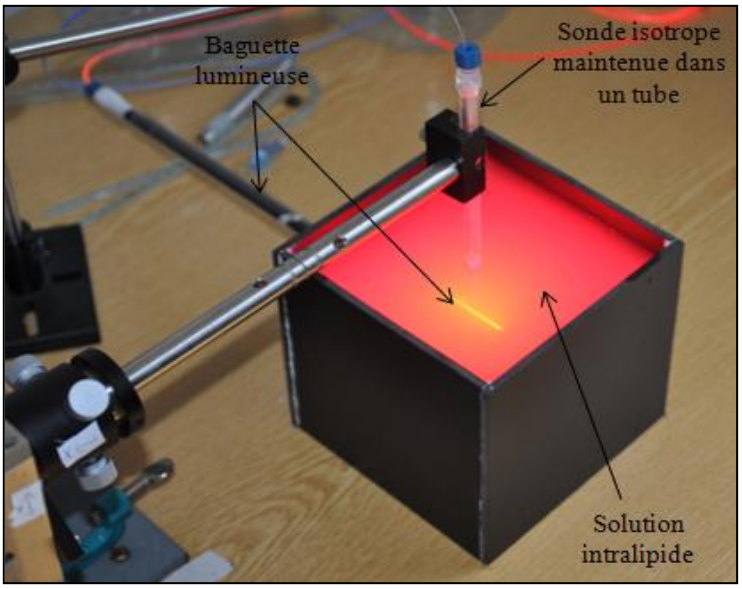
L'extrémité lumineuse de la baguette était fixée horizontalement par un presse-étoupe dans une cuve en plastique de couleur noire (pour limiter la réflexion de lumière). Le ballonnet de la sonde d'intubation et la cuve étaient remplis d'une solution diffusante d'intralipide à la concentration fixe de 0,01%, afin de reproduire les conditions cliniques de la PDT intrapleurale. La concentration d'intralipide était la même pour toutes les expériences. La fibre optique cylindrique Medlight® était connectée à une source laser émettant une lumière à 635±3 nm de longueur d'onde.

2.2.2. Dosimétrie de lumière par sonde isotropique

La sonde isotropique Medlight® était maintenue droite à l'intérieur d'un tube, qui lui était fixé au banc de mesure au-dessus du ballonnet de la baguette lumineuse dans la cuve. Le tube avait pour objectif de prévenir les mouvements de la sonde lors des mesures, et donc de garantir une meilleur précision et reproductibilité des expériences. La partie distale sphérique de la sonde était situé juste à la sortie du tube, au-dessus du ballonnet, et en contact direct avec le liquide diffusant. La sonde

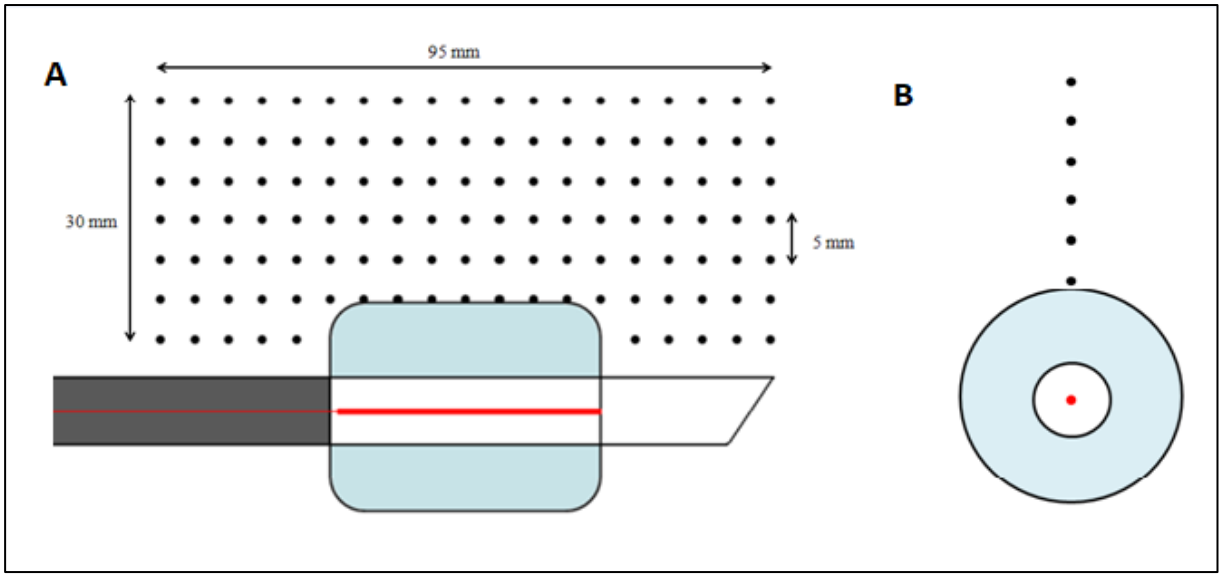
isotropique pouvait ensuite être déplacée par le banc de mesure suivant un axe vertical et horizontal (Figure 24).

Figure 24 : Dosimétrie avec la sonde isotropique au-dessus de la baguette lumineuse immergée dans une solution d'intralipide



La sonde isotropique était connectée au wattmètre avec lecture directe de puissance de lumière (W) délivrée à chaque position. Des mesures bi-dimensionnelles étaient effectuées tous les 5mm autour du ballonnet, comme représenté Figure 25, avec un total de 124 mesures avec une puissance de laser à 1W et à un angle de 0° le long de l'axe de la sonde d'intubation orotrachéale.

Figure 25: Points de mesure par la sonde isotropique au-dessus du ballonnet ; A : vue longitudinale, B : vue frontale



Afin de tester la reproductibilité de cette méthode de dosimétrie, les mesures autour du ballonnet étaient répétées trois fois selon les conditions décrites précédemment, nommée « condition standard ». Les expériences ont également été répétées en changeant les conditions de dosimétrie et du dispositif lumineux : avec une puissance de laser à 0,5W, 1,5W, 2W, 2,5W et 3W, par rotation de la sonde d'intubation à 90°, 180° et 270° et avec deux autres sondes d'intubation orotrachéale, deux autres fibres optiques cylindriques et deux autres sondes isotropiques.

2.2.3. Dosimétrie de lumière par photographie numérique

L'objectif était d'obtenir une description complète et continue de la distribution de lumière autour de l'extrémité de la baguette lumineuse. Un appareil photo numérique, avec un capteur optique convenant à la longueur d'onde du laser, était fixé au-dessus du dispositif « cuve noire / baguette lumineuse / solution diffusante d'intralipide ». La photographie était prise à une distance de 19 cm de la surface de la solution diffusante, en « condition standard » décrite dans le paragraphe précédent, avec un champ de vision correspondant à celui de la Figure 25A. Une photographie a été ensuite réalisée pour les valeurs de puissances suivantes : 0,5W, 1W, 1,5W, 2W, 2,5W et 3W.

En tant que telle, l'image de la photographie ne représente que l'atténuation de la lumière autour de la fibre optique, il est donc nécessaire d'effectuer des calibrations pour qu'elle devienne significative. Un logiciel informatique « **Optical Profiler** » a été conçu au sein du laboratoire par Nacim Betrouni pour traiter les photographies, afin d'afficher la photographie en image avec un dégradé de couleurs en fonction de l'intensité lumineuse des pixels (entre 0 et 255). Une première calibration spatiale a permis d'estimer la taille du pixel de l'image, puis la couleur de l'image a été convertie en une image d'échelle de gris. Une normalisation a été effectuée en divisant toutes les valeurs d'intensité de l'image par la valeur maximale, cette dernière correspondant à la partie cylindrique diffusante de la fibre optique. La deuxième calibration concernait la valeur des pixels pour faire correspondre spatialement l'image (niveaux de gris) aux mesures ponctuelles réalisées par la sonde isotropique (puissances).

2.2.4. Calcul et validation du coefficient effectif d'atténuation μ_{eff}

Après interaction avec le liquide diffusant, les photons issus de la fibre optique subissent les phénomènes d'absorption et de diffusion, modélisé par un coefficient d'atténuation effectif μ_{eff}. Le coefficient d'atténuation effectif de notre liquide diffusant a été calculé à partir des mesures

expérimentales de dosimétrie, en « condition standard ». D'après la théorie, la lumière décroit de manière exponentielle en s'éloignant de la source lumineuse. Pour calculer ce coefficient, nous avons tracé la caractéristique de la puissance en fonction de la distance par rapport à la fibre optique et relevé le coefficient grâce à l'équation de l'exponentielle obtenue. Ce coefficient a ensuite été intégré dans l'équation de Beer-Lambert, permettant de prédire le pourcentage de lumière à une distance (mm) donnée du dispositif lumineux et d'établir un modèle de diffusion théorique.

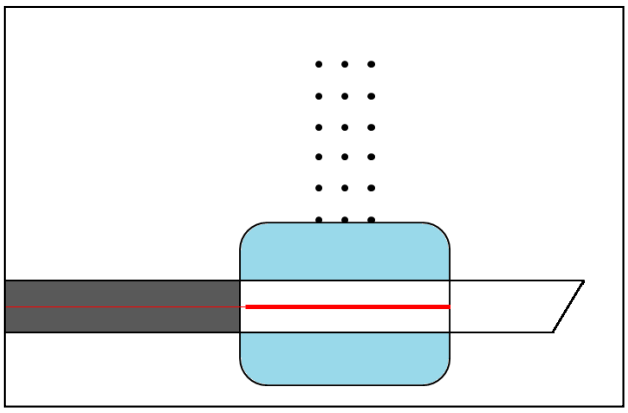
Loi de Beer-Lambert :

$$I = I_0.\exp(-\mu_{eff}.\ z)$$

*I_0 : intensité incidente (puissance en Watt) et **I** : intensité sortante (puissance en Watt) ; **z** : distance parcourue par la lumière en millimètre.*

Afin de valider ce coefficient d'atténuation, de nouvelles mesures expérimentales autour du ballonnet de la baguette lumineuse ont été réalisées, dans le but de confronter ces valeurs avec celles obtenues à partir du modèle théorique, à une distance donnée de la fibre optique. La puissance de lumière a été relevée tous les cinq millimètres sur vingt-cinq millimètres, suivant les axes présentés en Figure 26, trois fois de suite et en « condition standard ».

Figure 26 : Points de mesures par sonde isotropique au-dessus du ballonnet pour la validation du coefficient d'atténuation



Les valeurs de puissances expérimentales (« mesurées ») et théoriques (« calculées ») ont été comparées par un calcul d'erreur :

$$Erreur\ = \frac{Valeur\ mesurée\ -\ valeur\ calculée}{valeur\ mesurée}$$

Une erreur de moins de 15% a été jugée acceptable.

2.2.5. Mesure du taux de fluence

L'objectif final de dosimétrie est d'obtenir un taux de fluence ou irradiance (W/cm²). Pour convertir les mesures de puissance en mesures de taux de fluence, un facteur de calibration a dû être estimé. Pour cela, un capteur avec photodiode de surface plane de 1cm² a été utilisé, en partant du principe que les valeurs de ce capteur étaient les valeurs les plus proches de taux de fluence. Pour une même position dans la cuve remplie de solution diffusante et à même puissance de sortie du laser, une mesure était prise par la photodiode et la sonde isotropique. Différentes mesures étaient réalisées en changeant la position des capteurs dans la cuve ou la puissance du laser. Les paires de mesures ont permis d'estimer un facteur de calibration CalibFactor (cm^{-2}). Ces expériences ont été décrites dans la Partie I, Chapitre 2 et paragraphe 4.2.2. (Figure 16).

Part de recherche réalisée par Camille Munck :

- conception de la baguette lumineuse : idées originales concernant le type de matériau des composants, leurs intérêts et leurs apports par rapport à la baguette américaine, leurs caractéristiques stérilisables (intégrité des matériaux après stérilisation chimique)
- conception de la méthode de dosimétrie autour de la baguette lumineuse : utiliser les capteurs isotropes pour les mesures ponctuelles et la photographie pour l'aspect « représentation spatiale continue »
- réalisation de la majorité des mesures de dosimétrie avec le capteur isotrope et la photographie, pour toutes les conditions différentes d'expériences
- modélisation sur Excell des résultats, analyses statistiques
- idée originale concernant la nécessité d'un logiciel pour transformer visuellement l'intensité des pixels de la photographie en image
- fusion informatique des deux profils d'illumination (dosimétrie par capteur et photo) pour en créer un le plus précis possible
- modélisation de ce profil pour définir l'irradiance obtenue en fonction de la distance par rapport à la fibre optique
- encadrement de Romain DELOS, stagiaire en Mesures Physiques, lors de ces deux stages (deux mois) au laboratoire en 2014 et 2016, avec encadrement des expériences, de la méthodologie, de la rédaction du Mémoire et de sa soutenance

Part de recherche réalisée par l'équipe :

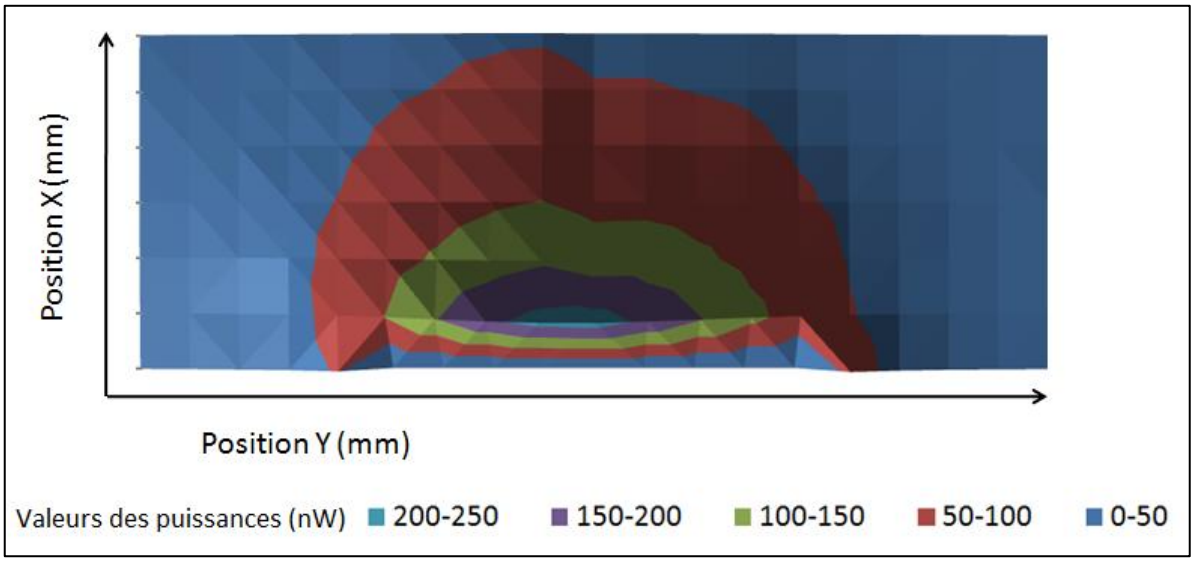
- réalisation du logiciel Optical Profiler par Nacim Betrouni (Ingénieur Chargé de Recherche INSERM U1189)
- aide à la réalisation des mesures de dosimétrie par capteur isotrope par Romain Delos, stagiaire

3. Résultats

3.1. Dosimétrie de lumière par sonde isotropique

La dosimétrie de lumière obtenue avec la sonde isotropique autour du dispositif lumineux a montré un profil ellipsoïde des mesures de puissance, comme illustré Figure 27, avec représentation de la distance par rapport à la fibre optique et un code couleur avec la valeur des puissances (nW). L'intensité lumineuse décroit de manière exponentielle à partir du centre de la fibre optique cylindrique.

Figure 27 : Représentation des mesures de puissance avec la sonde isotropique au-dessus du ballonnet, avec une puissance de laser à 2W

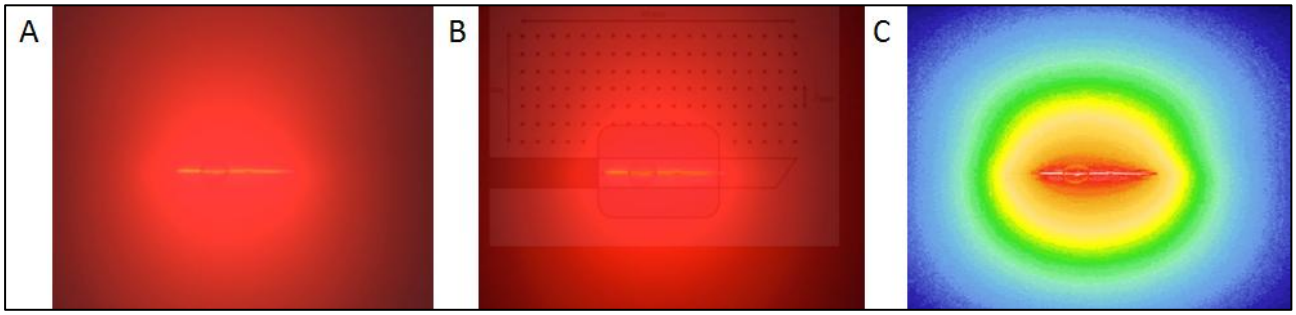


Lorsque les mesures de puissance ont été répétées trois fois en « condition standard », la moyenne de variation entre les valeurs était de 9%. Lorsque la baguette lumineuse était tournée selon son axe longitudinal à 90°, 18° et 270°, la moyenne de variation entre les valeurs était de 6%. Ce dernier résultat permet d'extrapoler les mesures en 2D (comme illustré Figure 27) à une représentation 3D du profil d'illumination, puisque la rotation de la baguette lumineuse ne modifie pas les mesures de puissance. De même, changer de matériel (sonde d'intubation orotrachéale, sonde isotropique et fibre optique cylindrique) ne modifie pas les valeurs de puissance.

3.2. Dosimétrie de lumière par photographie numérique

La Figure 28A montre la photographie prise au-dessus du ballonnet dans la cuve remplie de solution d'intralipide. La Figure 28B montre sa correspondance par rapport aux mesures de puissance prise par la sonde isotropique. La Figure 28C montre la transformation de cette photographie basée sur l'intensité des pixels avec le logiciel Optical Profiler avec obtention de surfaces isodoses. Chaque couleur représente 5 ou 10% de la lumière délivrée à partir de la partie diffusante de la fibre optique cylindrique.

Figure 28 : Photographie du dispositif lumineux ;A : photographie initiale, B : correspondance avec les mesures ponctuelles de puissance, C : transformation par le logiciel Optical Profiler

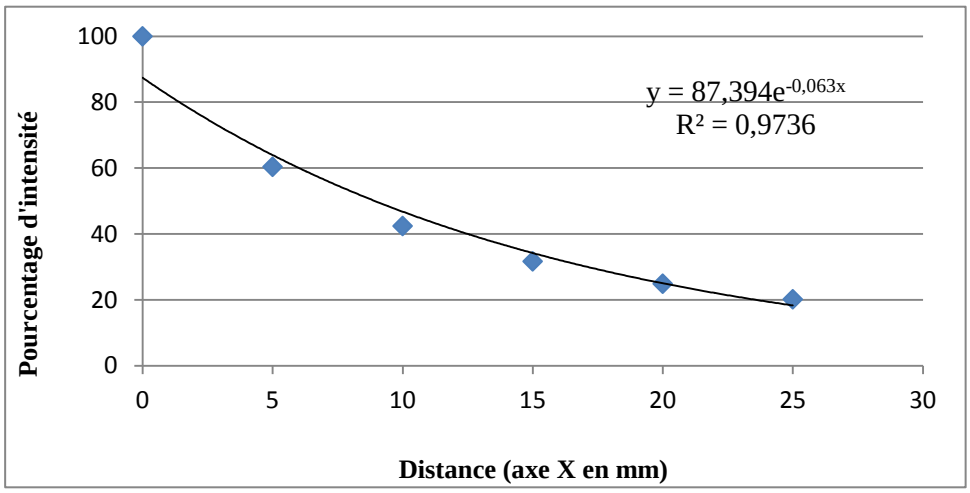


3.3. Coefficient effectif d'atténuation μ_{eff} et facteur de calibration

Coefficient effectif d'atténuation μ_{eff}

La puissance de lumière décroit de manière exponentielle à partir du centre de la fibre optique cylindrique. Une courbe relevant le pourcentage d'intensité lumineuse en fonction de la distance, en partant du centre du ballonnet a été tracée, à partir des valeurs moyennes des trois séries de dosimétrie en « condition standard ». Le coefficient d'atténuation μ_{eff} spécifique de ce notre dispositif lumineux immergé dans une solution d'intralipide 0,01%, est obtenu grâce à l'équation de l'exponentielle de cette courbe (Figure 29).

Figure 29 : Pourcentage d'intensité lumineuse en fonction de la distance en partant du centre du ballonnet : valeurs expérimentales



L'équation trouvée est $y = 87{,}394^{e-0{,}063x}$. Le coefficient d'atténuation effectif recherché est égal à 0,063 mm^{-1}, soit 0.063 cm^{-1}.

Pour la validation du coefficient d'atténuation μ_{eff}, le calcul d'erreur a été réalisé pour chacune des coordonnées, et pour les 3 séries d'expérimentations (Figur26). La différence moyenne entre les valeurs calculées et les valeurs mesurées est de 9,87%. Le coefficient d'atténuation est ensuite ajusté de manière informatique pour que l'erreur soit minimale. La valeur optimale du coefficient d'atténuation effectif est **μ_{eff} = 0,705 cm^{-1}**. L'erreur moyenne est réduite à 5,32%.

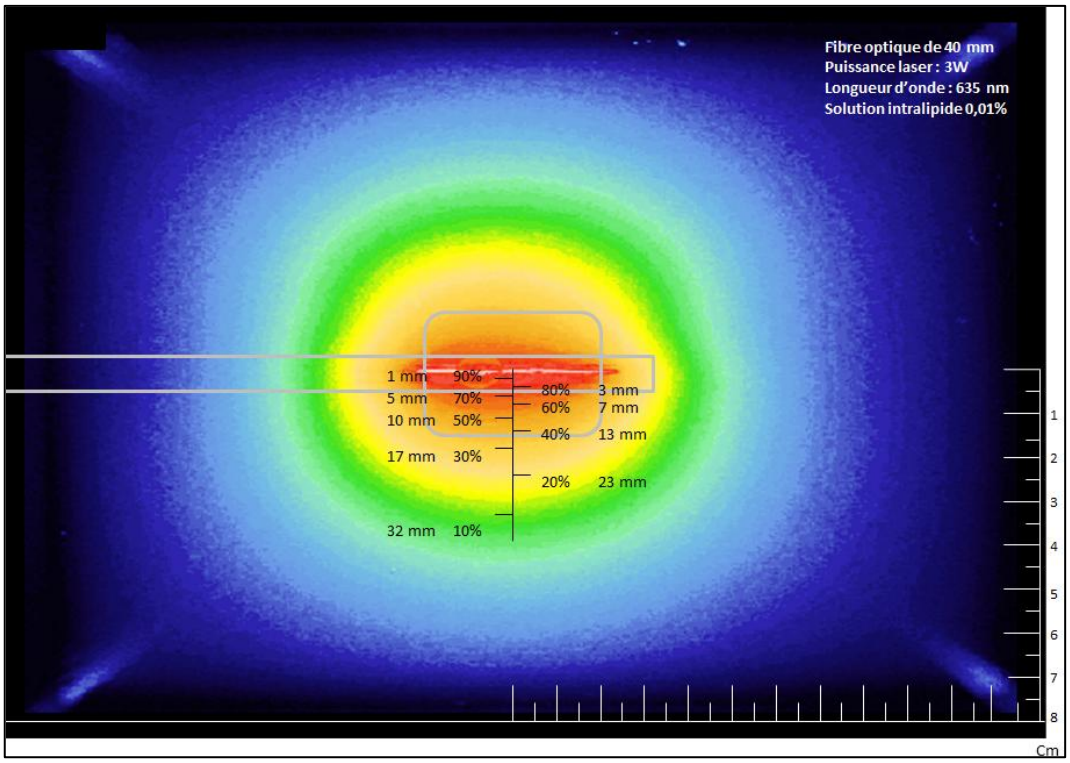
Facteur de calibration CalibFactor

La comparaison des mesures de puissance par le capteur isotrope et d'irradiance par la photodiode a permis d'estimer un facteur de calibration, qui permettra la conversion de valeurs de puissance en valeurs d'irradiance, soit **CalibFactor = 14446 cm^{-2}**.

3.4. Profil d'illumination de la baguette lumineuse

Le profil d'illumination théorique de la lumière est établi à partir d'un μ_{eff} = 0,705cm^{-1} et de la représentation spatiale de la diffusion issue de la photographie (Figure 30). Il montre une illumination ellipsoïde, avec par exemple, 20% de lumière restants à une distance de 23 mm à partir de la fibre optique.

Figure 30 : Profil d'illumination théorique de la baguette lumineuse, pour un μ_{eff} = 0.705 cm^{-1}



Les surfaces sur lesquelles les puissances de lumière se répartissent ont été calculées (Figure 31), ainsi que l'irradiance, en fonction du pourcentage de lumière délivrée (Tableau 7).

Figure 31 : Calcul des surfaces illuminées par rapport au pourcentage de lumière reçue

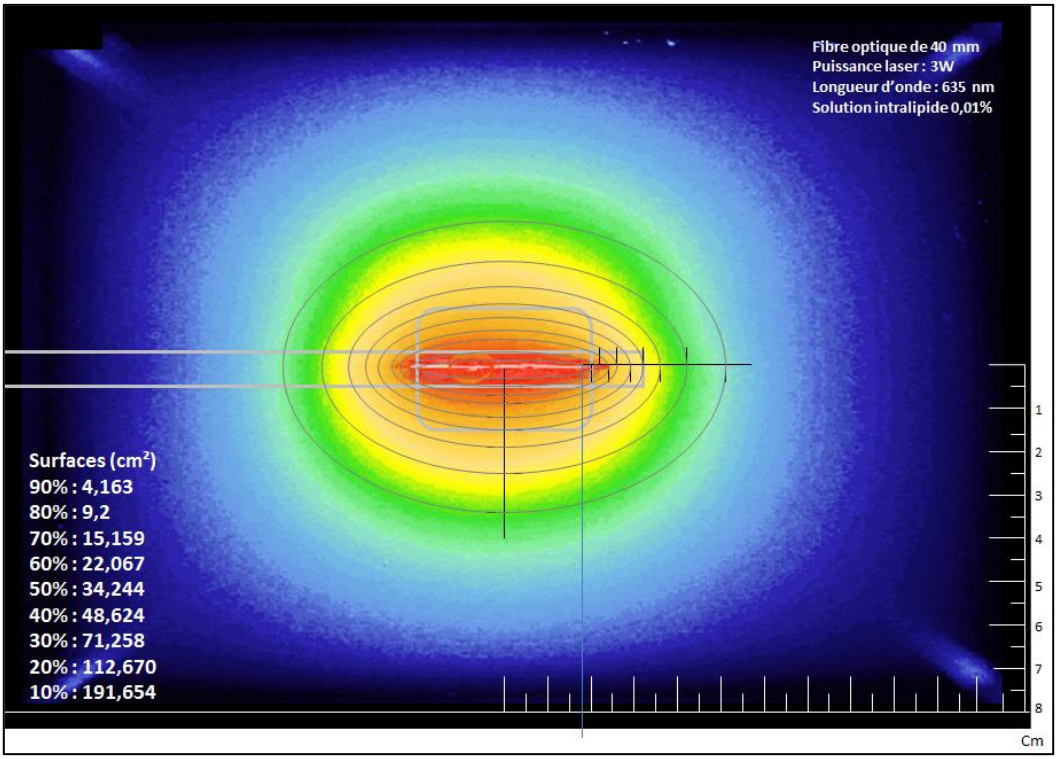


Tableau 7 : Calcul des surfaces illuminées et de l'irradiance, pour un μ_{eff} = 0.705 cm^{-1} ; puissance du laser à 3W

Pourcentage de lumière	Surface (cm^2)	Irradiance (W/cm^2)
100%	1,194	2,513
90%	4,163	0,649
80%	9,200	0,261
70%	15,159	0,139
60%	22,067	0,082
50%	34,244	0,044
40%	48,624	0,025
30%	71,258	0,013
20%	112,670	0,005
10%	191,654	0,002

Par exemple, pour une puissance du laser à 3W, notre dispositif lumineux, immergé dans une solution diffusante à base d'intralipide à la concentration de 0,01%, dépose une irradiance de 0,261 W/cm^2 sur une surface isodose de 9,2 cm^2, soit 80% de la lumière émise par la partie diffusante de la fibre optique cylindrique.

4. Discussion et conclusion

Concernant les applications cliniques de la PDT, la distribution de lumière est un élément crucial du succès du traitement, et de nombreuses équipes ont conçu des dispositifs lumineux adaptés aux différents organes à traiter, et modélisé leur profils d'illumination en termes d'irradiance (68) ou d'uniformité (65,70). Parmi elles, l'équipe de DeLaney et al avait déjà publié en 1991, un article sur un dispositif lumineux adapté pour la PDT intrapleurale ou intrapéritonéale et son profil d'irradiance (68). En rencontrant à l'époque les mêmes problématiques que nous aujourd'hui, ils avaient amélioré leur baguette lumineuse avec un tube en plexiglass pour rigidifier la sonde d'IOT, et un embout proximal et distal dans laquelle passait la fibre optique pour la maintenir droite (Figure 21A). Cette baguette, utilisée en clinique, était mentionnée dans deux études cliniques sur la PDT intrapleurale pour le MPM, publiées en 1994 et 1997 par la même équipe (42,48). De manière surprenante, elle ne sera plus utilisée dans d'autres études cliniques par la suite.

A côté de la présentation du dispositif lumineux en lui-même, se pose la question de la diffusion, de la répartition de la lumière autour de ce dispositif, en vue de la dosimétrie. A notre connaissance, il n'y a pas aujourd'hui de véritable profil d'illumination de baguette lumineuse décrit dans la littérature. L'équipe de DeLaney avait cherché à évaluer la répartition de lumière autour du ballonnet de sa baguette lumineuse, cependant elle s'était limitée à une dosimétrie de 6 points sur le ballonnet, sans établir un profil d'illumination. Ici, nous avons proposé une procédure pour déterminer le profil d'illumination d'un dispositif lumineux adapté à la PDT intrapleurale, en utilisant deux méthodes : une pour mesurer la puissance de lumière, et une autre pour caractériser la distribution de la lumière. Cette approche a permis d'estimer la puissance de lumière délivrée à une localisation précise, avec une précision de plus de 94% (erreur moyenne de 5,32% entre les valeurs de mesures expérimentales et les valeurs de mesures analytiques). Concernant les deux méthodes de dosimétrie employées, elles sont complémentaires puisque la première, qui utilise la sonde isotropique, permet d'obtenir un échantillonnage de mesures précises et exhaustives, tandis que la deuxième, bien que ne donnant qu'une image de la distribution de lumière à la surface de la solution d'intralipide au lieu d'à la surface du dispositif lumineux, donne un large champ de représentation spatiale. Cette dernière technique a été initialement explorée par McKenzie and O'Byrne dans leur étude(71). Les auteurs démontrent, en utilisant un algorithme, que la distribution en isodose du taux de fluence délivrée par une fibre optique à tir direct interstitielle peut être déterminée en photographiant la diffusion de lumière à la sortie des tissus sans distorsion.

A partir des mesures ponctuelles, nous avons pu définir un coefficient d'atténuation effectif spécifique de l'environnement de notre baguette lumineuse, c'est-à-dire une solution d'intralipide à une concentration de 0,01%. Les mesures à partir du profil d'illumination correspondaient avec les mesures expérimentales avec la sonde isotropique. La caractérisation de notre profil d'illumination renseigne sur la distribution spatiale de la lumière à partir de la fibre optique dans la solution d'intralipide, mais donne aussi le pourcentage de lumière délivrée à partir de la puissance de sortie du laser à une distance donnée. Ainsi, il est possible de déterminer l'irradiance reçue à chaque point de la surface cible à traiter, ici la surface pleurale. Cette approche permet d'obtenir un modèle d'action unitaire qui pourrait être cumulée en temps et dans l'espace, et donner une estimation complète de la dose de lumière appliquée.

Cette méthode pour définir le profil d'illumination a été appliquée spécifiquement pour la baguette lumineuse pour la PDT intrapleurale du MPM, mais peut facilement être élargie à d'autres dispositifs lumineux basés sur un diffuseur cylindrique, et à d'autres régions anatomiques comme la cavité péritonéale, la PDT endoluminale des bronches ou du tube digestif.

La principale limitation de notre approche est que le profil d'illumination ne prend pas en compte certains facteurs extrinsèques qui pourraient modifier la distribution de lumière et donc la dosimétrie. Dans le cas du MPM, de l'hémoglobine apparaît dans la cavité pleurale due à des micro saignements post résection tumorale et bien que le liquide de diffusion soit changé régulièrement, ceci modifie la composition du liquide de diffusion à base d'intralipide.

Nous avons décrit précédemment la méthode de dosimétrie américaine avec les sept capteurs isotropes dont l'inconvénient est l'absence de représentativité spatiale de mesures de lumières sur l'ensemble de la cavité thoracique. Ainsi, notre profil d'illumination de la baguette lumineuse pourrait être intégré dans un système de repérage spatial afin de pallier à ce manque de dosimétrie spatiale pour la PDT intrapleurale.

Chapitre 3 : Dosimétrie per-opératoire basée sur l'imagerie: travaux expérimentaux sur fantôme

1. Introduction

Comme expliqué précédemment, le succès de la PDT pour le MPM repose sur une illumination la plus complète et uniforme possible de la cavité pleurale, afin de ne pas sur ou sous-traiter certaines zones. La délivrance de la lumière dépend étroitement de la dosimétrie intra-opératoire, permettant à l'opérateur d'adapter son mouvement avec la baguette lumineuse dans la cavité. La méthode de dosimétrie actuelle permet d'obtenir la dose précise de lumière déposée à chacun des sept capteurs isotropes (5). Or, un capteur isotrope ne recueille la lumière que sur une surface millimétrique, alors que la surface pleurale totale à illuminer peut varier de 800 à 1400 cm^2 selon les patients. Cette méthode ne calcule pas la dose de lumière entre les capteurs et de ce fait ne donne qu'un reflet minime de la dose de lumière délivrée à l'ensemble de la cavité. Notre objectif est donc de développer une méthode dosimétrie complémentaire ou alternative à cette méthode de référence qui donnerait un retour en temps réel sur la dose de lumière déposée sur la totalité des surfaces à traiter.

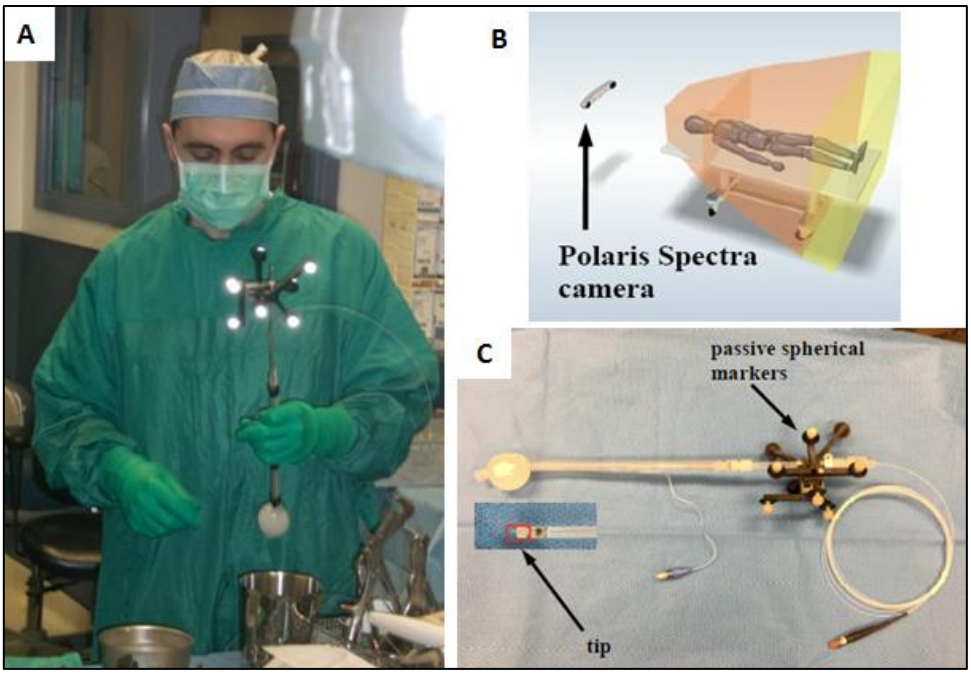
Dans le chapitre précédent, un profil d'illumination théorique de la baguette lumineuse utilisée pour la PDT intrapleurale a été défini, dans les mêmes conditions que la pratique clinique. Un système de repérage spatial pourrait ensuite assister l'opérateur, afin de le guider l'illumination de la cavité pleurale. De plus en plus aujourd'hui, la technologie prend une place importante dans le domaine médico-chirurgical, avec notamment des procédures assistées par l'imagerie et l'informatique, et guidée par les systèmes de repérage spatial. Ces systèmes de navigation reliés à un système de repérage permettent de corréler les coordonnées spatiales du patient à une imagerie pré ou intra-opératoire. Ils peuvent utiliser soit une caméra infrarouge, soit un champ électromagnétique et ont chacun des avantages et des inconvénients en pratique clinique (72,73), qui sont les suivants :

- **système de repérage électromagnétique** (EMTS): avantage de l'absence d'occultation entre le capteur et le champ électromagnétique, mais avec l'inconvénient d'une perturbation de l'environnement par le système et des mesures par l'environnement (présence d'outils métallisés au bloc opératoire)
- **système de repérage optique par caméra infrarouge** : avantages d'avoir une grande précision et aucune perturbation de l'environnement par le système et des mesures par

l'environnement, mais avec l'inconvénient de l'obligation d'avoir une ligne de visée dégagée entre la cible à traquer et la caméra infrarouge

L'équipe américaine qui a développé le système de dosimétrie à sept capteurs isotropes a également mis en place un système de navigation par caméra infrarouge Polaris® Spectra (Figure 32),afin de déterminer la géométrie de la cavité thoracique et suivre les mouvements de la source lumineuse en temps réel, et dans un objectif ultime d'améliorer la dosimétrie peropératoire de la PDT intrapleurale (74,75).

Figure 32 : Système de navigation optique par caméra infrarouge de l'équipe américaine ; A et C : baguette lumineuse avec les marqueurs de référencement au-dessus de la baguette ; B : caméra infrarouge et son champ de visibilité



Source : Publications de Zhu et al.(74,75)

L'équipe INSERM U 1189 a acquis une compétence avec le système de repérage électromagnétique (ElectroMagnetic Tracking System ou EMTS) pour avoir utilisé cette technologie dans le traitement endoveineux par laser de la grande veine saphène (76). Ceci est la raison pour laquelle nous avons choisi d'utiliser ce système de repérage spatial pour localiser la position de la baguette lumineuse en tout point de l'espace dans la cavité thoracique.

En y associant les compétences du laboratoire en thérapie guidée par l'imagerie, l'objectif était d'élaborer une méthode de dosimétrie intraopératoire :

- en combinant le profil d'illumination défini précédemment au repérage spatial de la baguette lumineuse dans la cavité thoracique,
- en cumulant en temps réel, et en fonction du temps et de l'espace, la dose de lumière délivrée aux surfaces cibles
- en recalant la position du patient sur son imagerie 3D thoracique pour y visualiser la dosimétrie

Cette partie du projet a été réalisé en collaboration avec Wael Bensoltana, ingénieur au laboratoire INSERM, spécialisé en informatique et modélisation. Ces travaux expérimentaux sont effectués sur un fantôme de cavité thoracique, créé au laboratoire spécifiquement pour simuler un traitement par PDT intrapleurale.

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication intitulée « Real-time dosimetry for intra-cavity photodynamic therapy : application for pleural mesothelioma treatment » (77), qui est en Annexe 7.

2. Matériels et méthodes

2.1. Matériels

Le matériel utilisé au cours de ce chapitre est illustré dans l'Annexe 5.

2.1.1. Dispositif lumineux

Le dispositif lumineux utilisé était le même que celui utilisé dans le chapitre 2, à savoir la **baguette lumineuse**, décrite paragraphe 2.1.2. (Figure 22). Un **capteur électromagnétique** TrakStar® est fixé au niveau de l'embout en plexiglass de la baguette (Figure 23) pour pouvoir localiser sa position dans l'espace, par l'EMTS. La source lumineuse était un **laser médical** Ceramoptec®, Diode-Laser 635 ± 3 nm, avec une puissance allant de 0,1W à 3W.

2.1.2. Système de repérage spatial électromagnétique

Le système de repérage spatial électromagnétique (EMTS)était composé des éléments suivants:

- **un transmetteur** Mid-Range TrackStar®
- **des capteurs électromagnétiques** 6 DOF Model 180 TrakStar® avec six degrés de liberté
- **une unité électronique** 3D Guidance TrackStar® à laquelle les capteurs électromagnétiques sont connectés

Le reste du matériel nécessaire était :

- **ordinateur portable**
- **un logiciel informatique « MesoPDT »,** conçu au laboratoire, intégrant les données de l'EMTS concernant la position de la baguette et les imageries, pour la représentation informatique de la dosimétrie
- **billes de paraffine** d'un diamètre de 5 mm

2.1.3. Système de dosimétrie avec les sept capteurs isotropes

Ce système de dosimétrie est schématisé sur la Figure 15et est plus amplement détaillé dans la Partie I, Chapitre 2. Il est composé des éléments suivants:

- **un ordinateur et un logiciel de dosimétrie** élaboré au laboratoire

- **un wattmètre** Newport® 1918-R
- **un multiplexeur de fibre optique** OceanOptics® MPM-2000-UV-VIS-400-1x16
- **7 capteurs isotropes** Medlight® Model IP 85
- **un capteur avec photodiode calibré** Newport® 818-SL

2.2. Méthodes

Pour mener à bien les expériences décrites dans ce chapitre, un fantôme de cavité thoracique a été conçu au laboratoire et est décrit dans le paragraphe 2.3. et Figure 33,34.

2.2.1. Repérage spatial de la baguette lumineuse

Le transmetteur génère un champ électromagnétique dans une sphère de 46 cm de rayon et permet la détection de la position d'un ou plusieurs capteurs électromagnétiques dans cet espace volumétrique donné. Dans notre situation, le capteur électromagnétique est fixé au niveau d'une encoche de l'embout en plexiglass, juste au-dessus du ballonnet de la sonde d'intubation, à 26 mm au-dessus et à 3 mm à côté du centre de la fibre optique diffusante. La position du capteur électromagnétique est ensuite transmise sur le logiciel MesoPDT, via l'unité électronique, puis décalée pour correspondre à la position du centre de la fibre optique cylindrique.

Afin de permettre la mise en correspondance entre la position de la cavité thoracique du fantôme dans le bloc opératoire et les images du TDM sur le logiciel, des fiduciaires sont utilisés pour le recalage. Ces marqueurs, en billes de paraffine, sont placés de manière homogène sur le thorax avant l'acquisition des images et serviront de points de référence que l'on visualise sur le fantôme (ou le patient) et sur les images. Elles sont facilement identifiables car elles apparaissent en hyperdensité. L'opérateur est ensuite appelé à les identifier sur le thorax du fantôme (ou du patient en pratique clinique) en les pointant par un des capteurs électromagnétiques qui récupère ainsi leurs coordonnées 3D, puis le système calcule la transformation spatiale.

2.2.2. Représentation 3D de la dosimétrie sur imagerie

Une fois le repérage spatial de la baguette lumineuse dans la cavité thoracique acquis, l'objectif était d'intégrer le modèle du profil d'illumination théorique de la baguette lumineuse décrit dans le

chapitre précédent, au système de repérage spatial, afin d'obtenir la dose cumulée de lumière délivrée, en fonction de la position de la baguette par rapport aux surfaces cibles intrathoraciques à traiter. Grâce au report de la position de la baguette sur l'imagerie thoracique 3D de la cavité pleurale, l'idée était de pouvoir visualiser la dose de lumière délivrée sur les parois thoraciques, en temps réel, sur le logiciel informatique.

Sur le plan technique, la dose de lumière est reportée sur les images par la transformation suivante :

$$T_{Applicator}^{images} = T_{Transmitter}^{images} \circ T_{Applicator}^{Transmitter}$$

$T_{Applicator}^{Transmitter}$ est formé en utilisant les positions et les orientations données par le capteur électromagnétique, et est constamment actualisé selon le taux de fréquence du repérage, tandis que $T_{Transmitter}^{images}$ est la transformation de la registration spatiale qui localise le patient par rapport au système de repérage spatial. Il est calculé en recensant les coordonnées spatiales des marqueurs fiduciaires sur les images scannographiques et leurs coordonnées dans l'espace du champ électromagnétique. Ces dernières sont obtenues en utilisant un autre capteur électromagnétique qui indique la position des fiduciaires un à un.

Une fois la cartographie 3D effectuée, la dose de lumière cumulée est estimée pour chaque voxel *p(x,y,z)*, selon la formule suivante :

$$D_{p(x,y,z)} = \int_{Treatment\ time} Irradiance\ Model(x, y, z).dt$$

Où *Irradiance Model* est le modèle d'action défini chapitre 2, qui caractérise informatiquement le dispositif lumineux.

2.2.3. Comparaison des deux méthodes de dosimétrie

La procédure de thérapie photodynamique est simulée en déplaçant le dispositif lumineux dans la cavité thoracique du fantôme, remplie de solution diffusante à base d'intralipide 0,01%. L'objectif était de comparer les deux méthodes de dosimétrie lors de cette procédure : la méthode dosimétrie de référence américaine avec les sept capteurs isotropes et notre méthode de dosimétrie basée sur l'imagerie. Pour cela, les valeurs de dosimétrie cumulées ont été recueillies à une position donnée unique du thorax par la méthode de dosimétrie de référence sur un capteur isotrope (*Ref_Measurements*) et par notre méthode de dosimétrie (*Model_Measurements*).

Six expériences indépendantes ont été réalisées en variant les mouvements du dispositif lumineux (vitesse, trajectoire,..) dans la cavité thoracique.

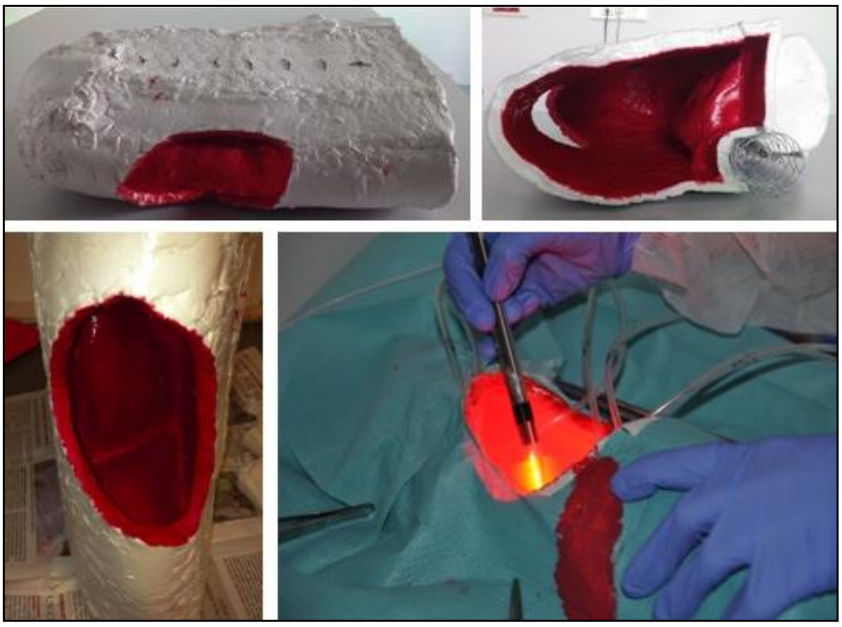
2.3. Validation de l'approche basée sur un fantôme de cavité thoracique

Afin de valider notre approche, il était nécessaire de réaliser nos expériences sur un fantôme de cavité thoracique. Ce modèle devait répondre à certaines exigences, afin qu'on puisse y réaliser une illumination dans un milieu liquide de solution diffusante et une dosimétrie de lumière par les sept capteurs isotropes, ainsi que par repérage spatial, et ceci dans les mêmes conditions que chez l'homme en clinique. Ces exigences étaient les suivantes :

- être à taille humaine
- avoir un orifice de thoracotomie par lequel on puisse la baguette lumineuse et la main (pour fixer les capteurs isotropes)
- reproduire les reliefs intra thoraciques comme le diaphragme, le médiastin, l'apex,… ; représenter la cavité pleurale après résection chirurgicale de la tumeur
- être "étanche" pour pouvoir être rempli de solution d'intralipide
- permettre la fixation des sept sondes isotropiques à l'intérieur du modèle pour la dosimétrie de référence
- être compatible avec la réalisation d'un scanner

Aucun modèle de cavité thoracique intraopératoire de ce genre-là n'était décrit à ce moment-là dans la littérature ou commercialisé, à notre connaissance. Nous avons donc produit ce modèle préclinique de cavité hémi-thoracique au sein du laboratoire. Il a été élaboré à partir de plâtre, reproduisant les reliefs d'une cavité pleurale droite après résection chirurgicale du MPM (Figure33).

Figure 33 : Fantôme de cavité thoracique n°1 crée au laboratoire INSERM U 1189



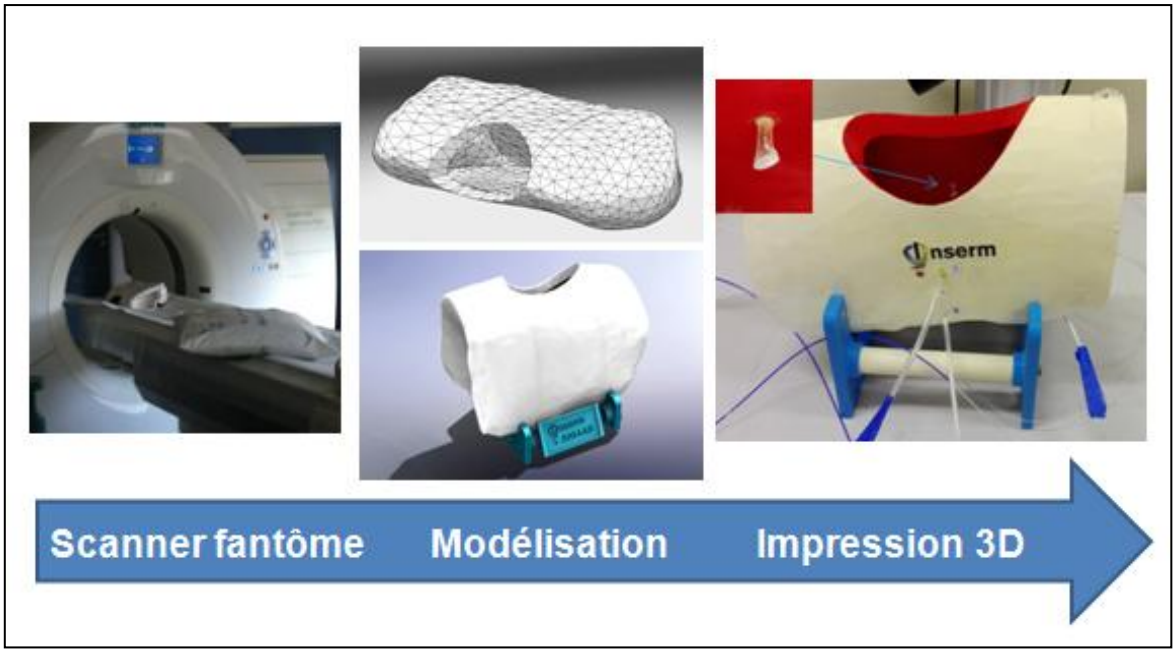
Le fantôme a été réalisé avec de la pâte à modeler Giotto Plastiroc®, durcissant à l'air, avec du grillage galvanisé hexagonal comme structure de maintien. L'intérieur du fantôme a été peint avec de la peinture rouge acrylique DalerRowney®, puis recouvert de vernis imperméabilisant Aqua KlarlackMarabu® pour le rendre étanche. Les dimensions du fantôme ont été définies à partir d'une moyenne de mesures de distances à partir de différents TDM thoraciques de patients, via le logiciel d'imagerie Osirix®. Lors du moulage du thorax, des fils ont été disposés aux sept locations intrathoraciques décrites par Zhu et al pour la dosimétrie(35),afin d'y fixer les tubulures intraveineuses, et donc des capteurs isotropes. Ce fantôme est compatible avec la tomodensitométrie.

Une cavité pleurale droite a été choisie car le MPM est légèrement plus fréquent à droite (environ 60% versus 40%) (27,78)et les reliefs sont plus abordables (par rapport à la prédominance du cœur à gauche).Le type de chirurgie d'exérèse choisi était la P/D car c'est celle qui a démontré une meilleure survie par rapport à la PEP, lorsqu'elle était associée à une PDT intrapleurale (1). Pour faciliter les expériences de dosimétrie et le déplacement de la baguette lumineuse, le modèle de cavité intrathoracique n'a pas intégré la présence du poumon homolatéral, habituellement déflaté (par intubation sélective) lors de la procédure chez l'homme.

En vue d'une optimisation et d'une duplication, notre fantôme de cavité thoracique a été modélisé sur le logiciel Solidworks® à partir des images de son scanner. Ses reliefs ont été épurés, puis il a été

imprimé par une imprimante 3D avec de la résine VisiJet® et une couche d'Epoxy XTC-3D® (Figure 34).

Figure 34 : Processus d'impression 3D du fantôme de cavité thoracique INSERM U 1189



Des modifications ont pu être ajoutées comme l'insertion des tubulures depuis l'extérieur vers l'intérieur afin de rendre les expériences de dosimétrie plus reproductible en limitant les mouvements des tubulures dans le thorax. Un socle a pu être adapté à ce fantôme. Ce nouveau fantôme de cavité thoracique que nous appellerons n°2 a également été passé au scanner avec plusieurs fiduciaires, afin de pourvoir l'utiliser pour les expériences de dosimétrie par repérage spatial. Sa surface interne a été évaluée à 1297 cm² par la méthode dosimétrie préopératoire.

Part de recherche réalisée par Camille Munck :

- idée conjointe avec Nacim Betrouni (Ingénieur Chargé de recherche INSERM U1189) d'utiliser une technique de repérage spatial déjà maniée par le laboratoire et l'imagerie pour guider l'illumination de la PDT, à savoir le repérage spatial électromagnétique
- conception entière d'un fantôme de cavité thoracique pour réaliser les expériences et valider nos méthodes de dosimétrie: premier modèle créé à partir de plâtre et grillage, modélisation informatique (de manière conjointe avec Pascal Deleporte, Ingénieur INSERM U1189) et

assemblage des morceaux imprimés 3D (choix d'un matériau étanche, de la peinture, des orifices pour le passage des capteurs, …)

- adaptation de la baguette lumineuse pour y fixer le capteur électromagnétique : réalisation d'une encoche dans le plexiglass
- concernant le logiciel de dosimétrie peropératoire : apport des compétences médicales sur le visuel du logiciel, comment il pourrait être simplement utilisé par un clinicien, et apporter les informations rapides d'un seul coup d'œil, l'intérêt d'une visualisation 3D par coupe de TDM et volumétrique
- réalisation des expériences de comparaison entre la dosimétrie peropératoire avec les capteurs isotropes et celle avec le repérage spatial et l'imagerie, sur le fantôme de cavité thoracique,
- Modélisation sur Excell des résultats obtenus, et calcul d'un facteur de correction
- conception du système de dosimétrie avec les 7 capteurs : calcul du facteur de calibration avec méthodologie conçue par moi et réalisation de toutes les mesures ; élaboration du montage du système de dosimétrie (ordinateur, multiplexer, wattmètre,..)

<u>Part de recherche réalisée par l'équipe</u> :

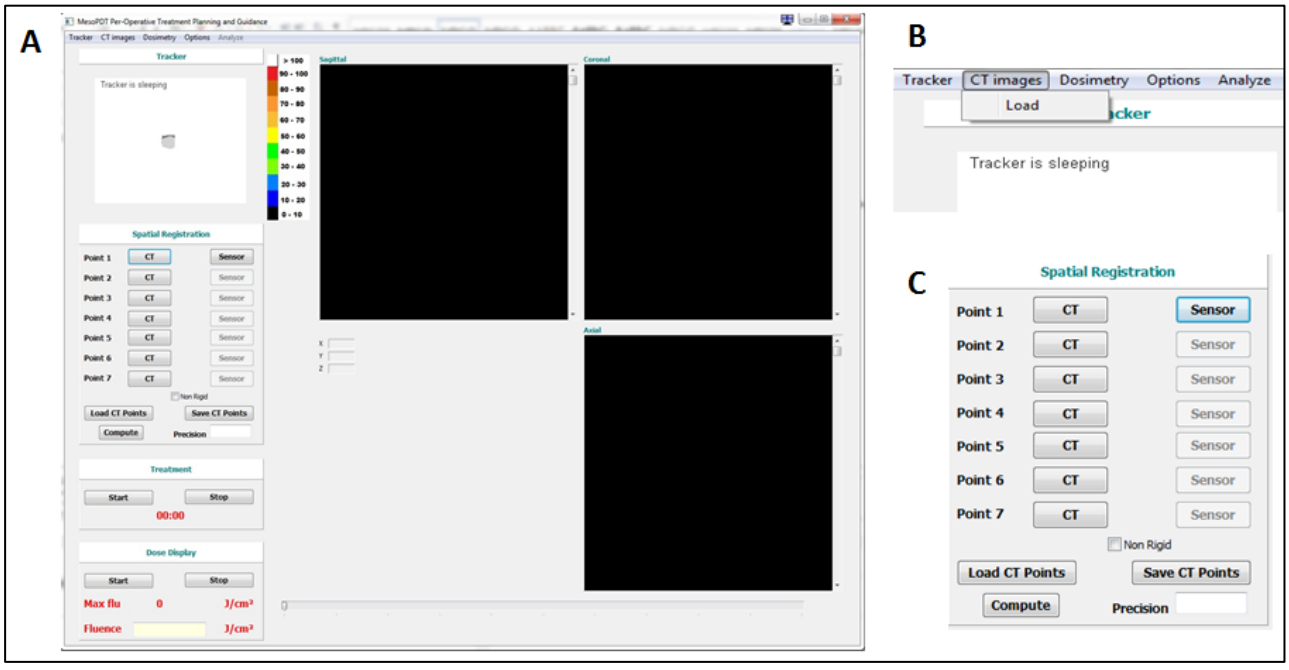
- conception du logiciel de dosimétrie basée sur l'imagerie MesoPDT par Nacim Betrouni et Wael Bensoltana qui avaient les compétences en informatique nécessaires : création du logiciel de dosimétrie, intégration informatique du profil d'illumination à la position du capteur électromagnétique, mise ne place de l'interface du logiciel
- conception du logiciel de cumul des fluences pour la dosimétrie avec les sept capteurs réalisé par Gregory Baert (Ingénieur INSERM U1189)

3. Résultats

3.1. Repérage spatial de la baguette lumineuse

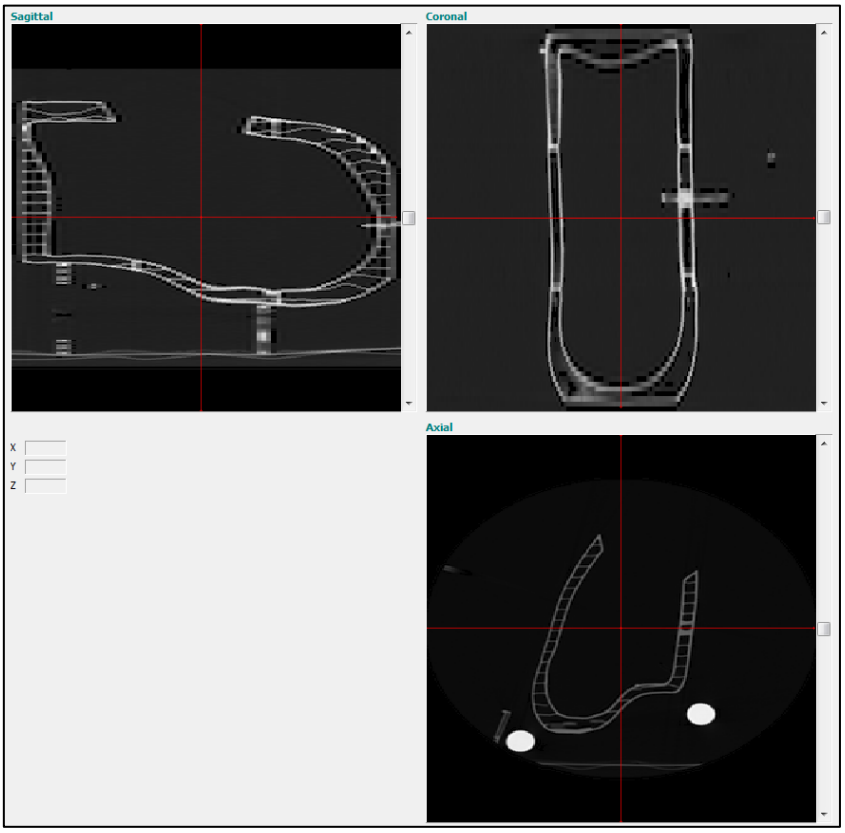
Avec un logiciel informatique dédié appelé « MesoPDT » (Figure 35A), la position de la baguette lumineuse, via le capteur électromagnétique, est repérée en temps réel à l'intérieur du fantôme de cavité thoracique. Tout d'abord, il faut charger l'ensemble des images DICOM du scanner (du fantôme ou du patient) dans l'application MesoPDT (Figure 35B) pour construire le volume thoracique. Ensuite, il faut localiser les points de références sur le thorax en pointant les billes de paraffine positionnées sur la paroi extérieure du fantôme avant scanner, avec un capteur électromagnétique, un à un (Figure 35C), pour assurer l'orientation dans l'espace du volume thoracique généré.

Figure 35 : A : Page d'accueil du logiciel MesoPDT; B : chargement des images du scanner ; C : enregistrement des points de référence spatial



Ainsi, nous pouvons faire correspondre la position de ce capteur sur les images 3D du scanner du fantôme, et visualiser la position de la baguette comme représenté sur la Figure 36.

Figure 36 : Position de la baguette lumineuse (intersection des lignes rouges) représentée en 3D sur le TDM du fantôme de cavité thoracique n°2 : en coupe sagittale, coronale et axiale

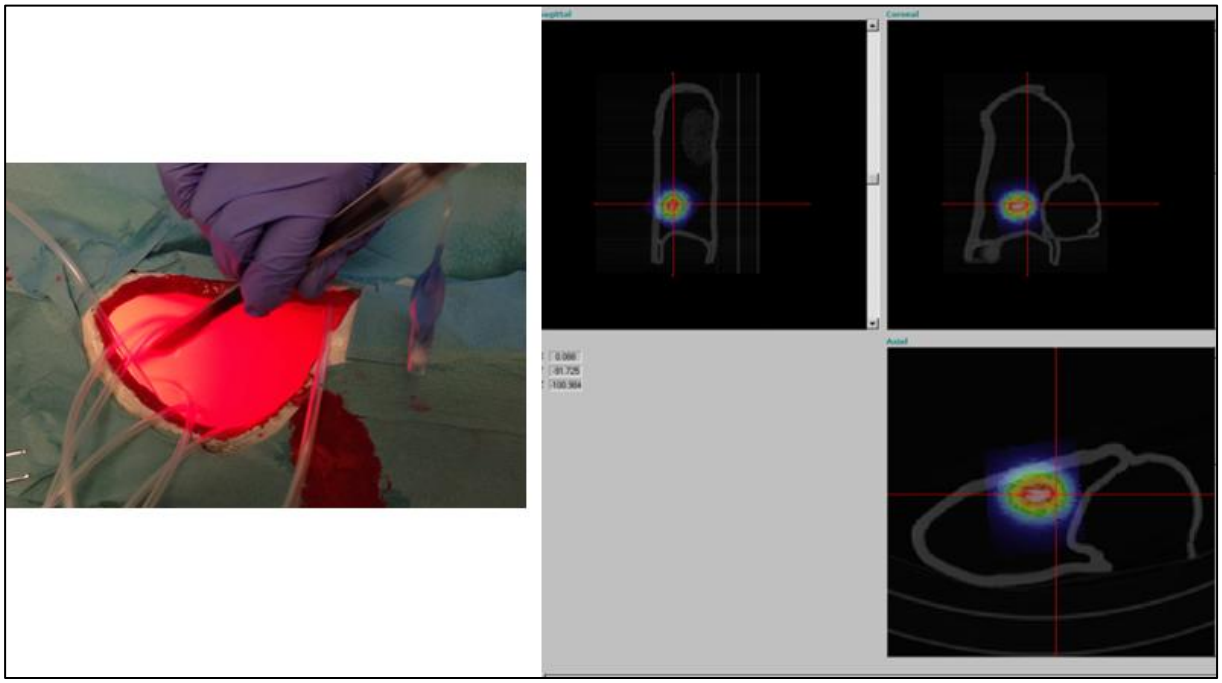


Un minimum de quatre billes de paraffine était nécessaire pour obtenir un recalage correct entre le fantôme et les images du scanner. La précision du recalage entre la réalité et les images était inférieure à 2mm.

3.2. Représentation 3D de la dosimétrie sur imagerie

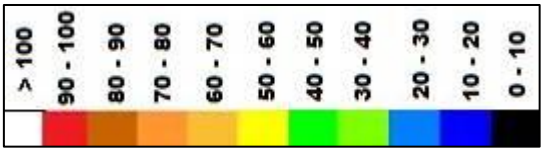
Le profil d'illumination de la baguette, décrit Chapitre 2, a été combiné avec les positions de la baguette lumineuse données par le capteur électromagnétique et le système de repérage spatial. La dose de lumière délivrée par le dispositif est donc intégrée par le logiciel MesoPDT en temps réel, et visualisé sur imagerie, comme illustré Figure 37 à un instant donné. La représentation du profil d'illumination, et donc la dosimétrie, prennent en compte les six degrés de libertés (trois mouvements de translation et 3 mouvements de rotation) de la baguette lumineuse via le capteur électromagnétique.

Figure 37 : Représentation sur imagerie de la position de la baguette lumineuse dans le fantôme de cavité thoracique n°1 et de son profil d'illumination, en temps réel, à un instant donné



La représentation graphique du modèle suit une échelle de couleur bien spécifique avec chaque couleur représentant 10% de la dose de référence (Figure 38) : il y'a onze couleurs allant du noir, qui signifie une fluence faible, jusqu'au blanc, qui signifie un surdosage (quand la fluence a dépassé le taux 100%).

Figure 38 : Représentation en couleur de la fluence

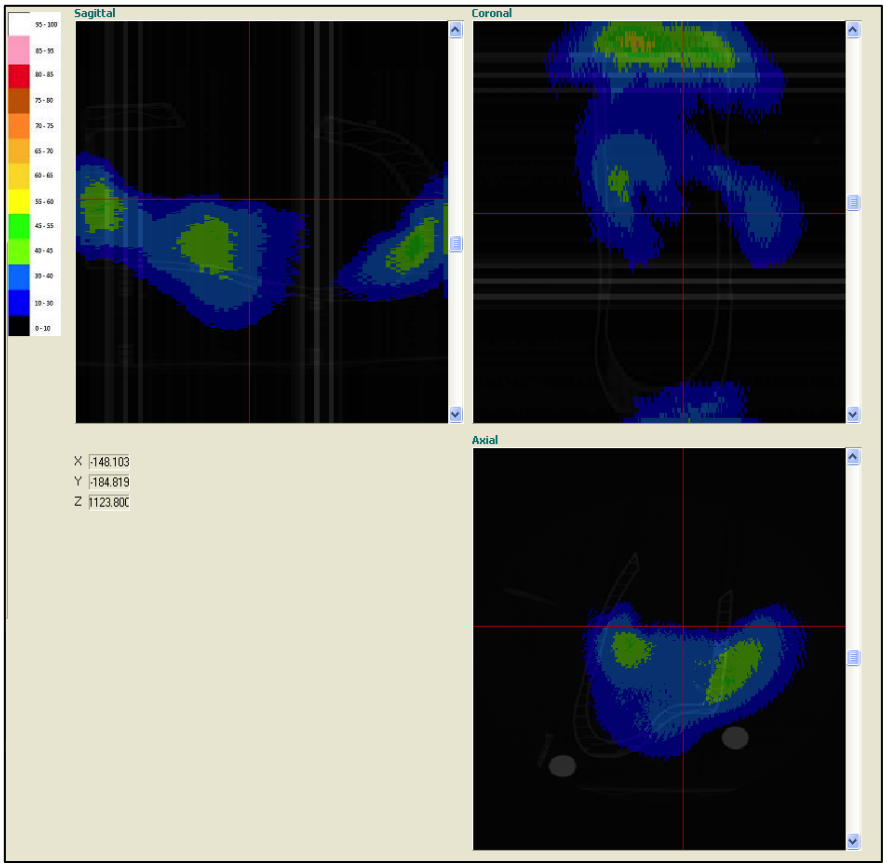


Pour obtenir la dosimétrie, l'opérateur doit renseigner certains paramètres dans le logiciel, tels que la dose de fluence souhaitée (J/cm²), la puissance de sortie du laser (W), la surface à traiter (cm²) et le facteur de calibration. Il faut également préciser le taux de rafraichissement souhaité (15 secondes par exemple), afin que les doses de lumières délivrées soient cumulées et la fluence mise à jour sur les images.

Après un certain temps d'illumination de la cavité du fantôme thoracique à une puissance de laser donnée, le logiciel MesoPDT calcule la dose de lumière délivrée sur le plan volumétrique, là où est

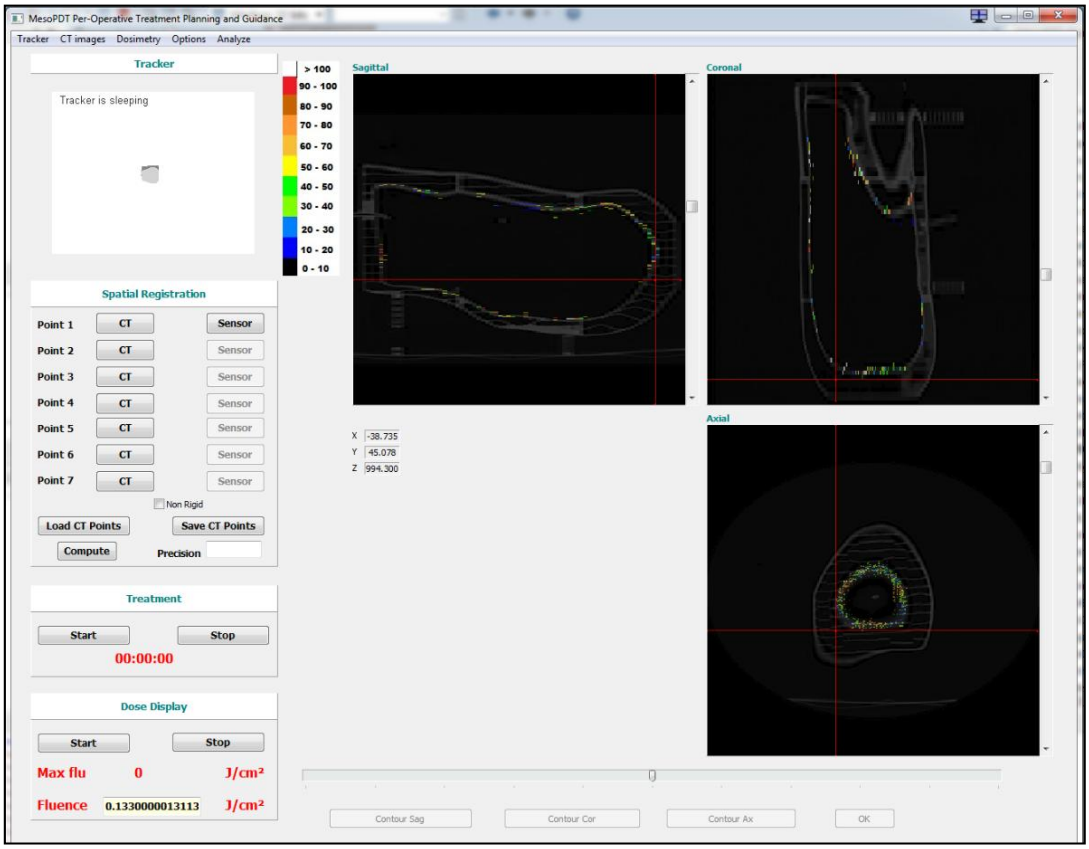
passée la baguette lumineuse, et celle-ci est figurée sur l'imagerie 3D du fantôme, avec l'échelle de couleur de la Figure 38. Ceci est illustré sur la Figure 39.

Figure 39 : Représentation sur l'imagerie 3D du logiciel MesoPDT de la dose de lumière délivrée sur le plan volumétrique lors d'une simulation de PDT intrapleurale dans le fantôme n°2



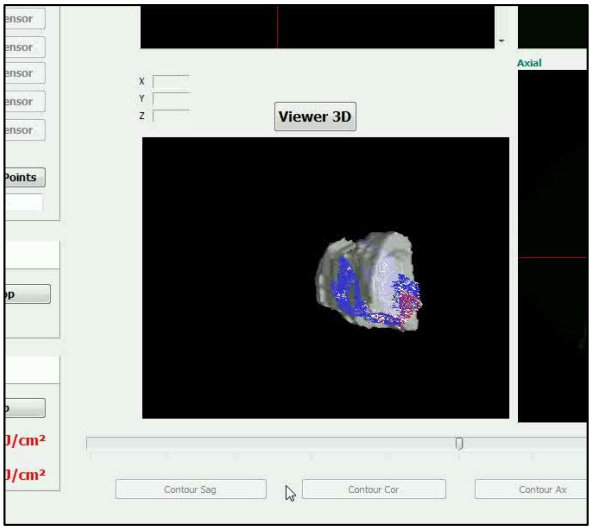
Il est possible que ce logiciel réalise une segmentation de la surface interne du volume de la cavité thoracique pour que l'on ne visualise que la dose de lumière appliquée sur les surfaces cibles. Cette modalité est montrée sur la Figure 40.

Figure 40 : Segmentation de la surface interne du volume thoracique du fantôme n°2 pour mieux visualiser la dose de lumière délivrée sur les surfaces cibles



Nous avons également rajouté au logiciel une autre fonctionnalité : une vue 3D de cette surface interne du volume de cavité thoracique du fantôme, soit la surface cible, pour mieux visualiser le code couleur de la fluence, avec possibilité de faire pivoter ce schéma de surfaces dans toutes les directions (Figure 41).

Figure 41 : Visualisation de la dosimétrie sur les surfaces cibles du fantôme à illuminer

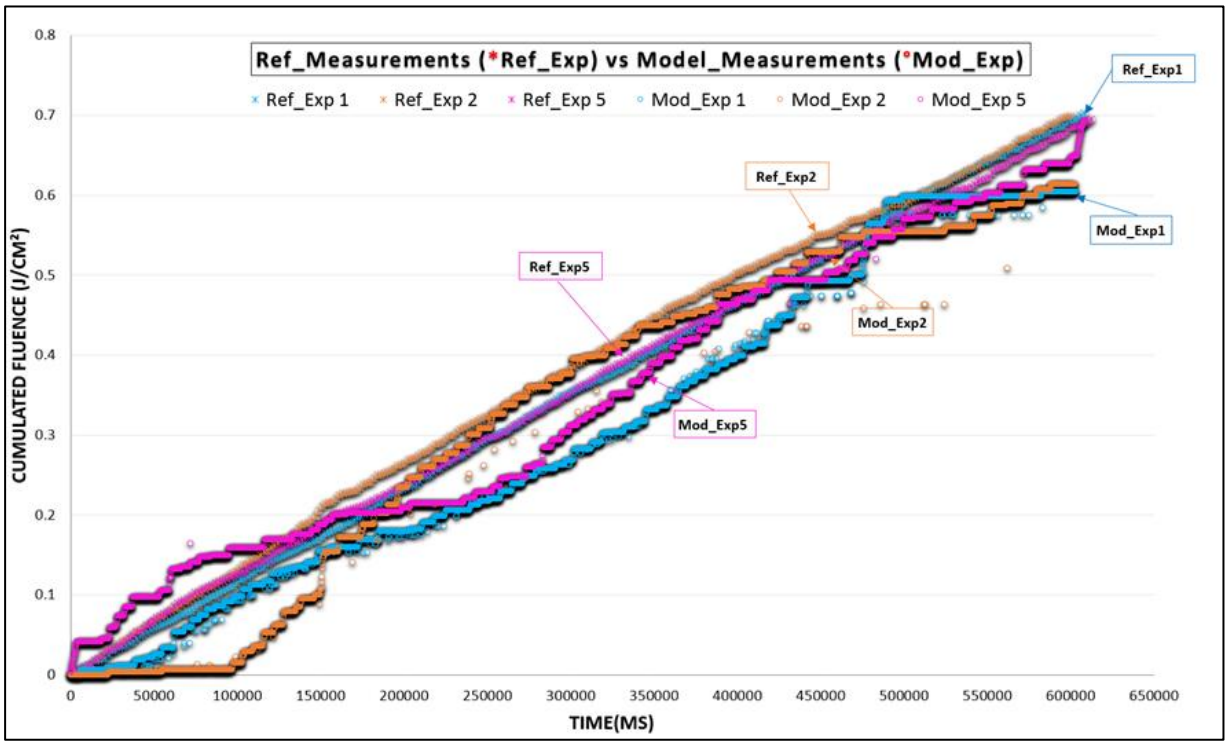


L'objectif final est d'avoir en représentation en couleur des surfaces à traiter pour connaître en temps réel la fluence obtenue en tout point du thorax, et de guider l'opérateur dans l'illumination uniforme de la cavité, jusqu'à la dose souhaitée.

3.3. Comparaison des deux méthodes de dosimétrie

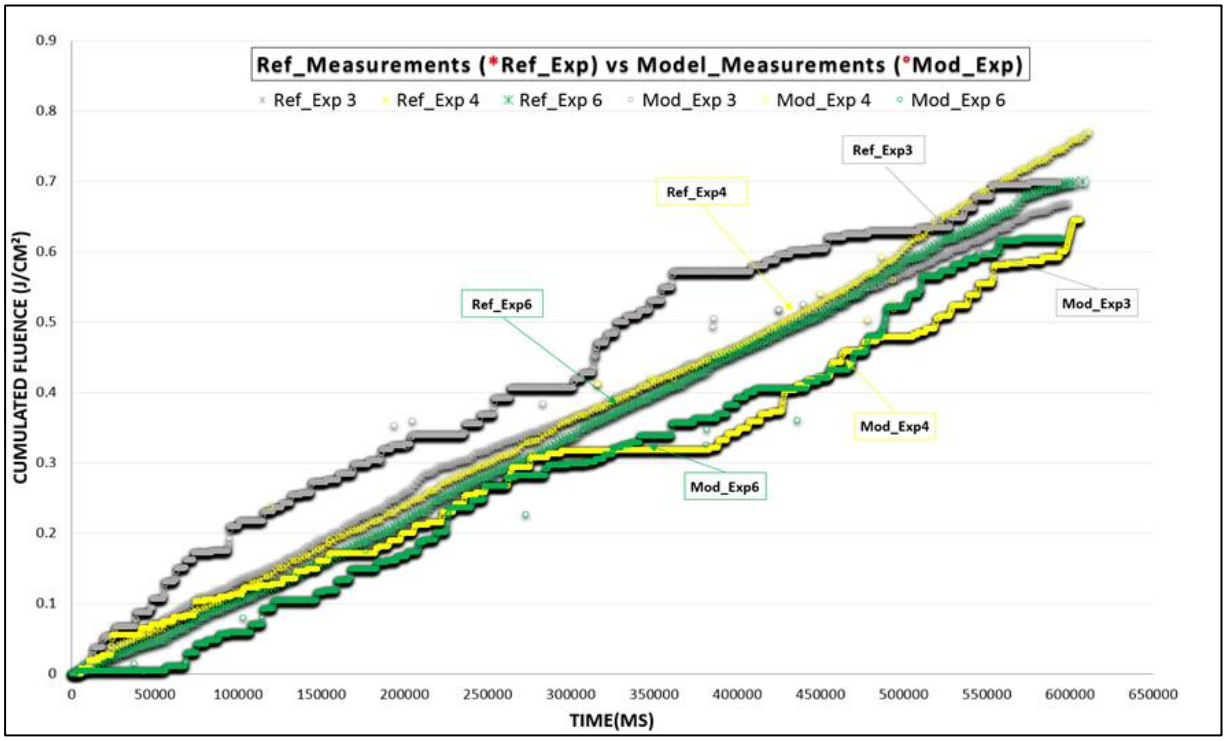
Les mesures des fluences cumulées obtenues par les deux méthodes de dosimétrie ont été comparées au niveau d'un seul même capteur isotrope intrathoracique dans le fantôme, en fonction du temps. Six expériences indépendantes ont été réalisées et sont dénommées : Exp 1, 2, 3, 4, 5 et 6. Les figures 42 et 43 montrent l'évolution temporelle des mesures de la fluence cumulée respectivement pour les expériences Exp 1, Exp 2, Exp 5 et les expériences Exp 3, Exp 4, Exp6, en précisant les *Ref_Measurements* (dosimétrie avec le capteur isotrope) et les *Model_Measurements* (dosimétrie sur imagerie). Ces résultats ont été divisées sur deux figures pour plus de clarté.

Figure 42 : Fluence cumulée mesurée à une localisation unique en fonction du temps, mesurée par les deux méthodes de dosimétrie : expériences 1, 2 et 5 ; Puissance de laser = 3W



Ref_Measurements = mesures par dosimétrie avec le capteur isotrope ; Model_Measurements = mesures par dosimétrie sur imagerie

Figure 43 : Fluence cumulée mesurée à une localisation unique en fonction du temps, mesurée par les deux méthodes de dosimétrie : expériences 3, 4 et 6 ; Puissance de laser = 3W



Ref_Measurements = mesures par dosimétrie avec le capteur isotrope ; Model_Measurements = mesures par dosimétrie sur imagerie

A partir de ces courbes, les *Ref_Measurements* semblent avoir une évolution linéaire. Ceci s'explique certainement par le fait que le capteur isotrope collecte la lumière dans la solution diffusante d'intralipide, de manière continue et même quand le dispositif lumineux est loin de sa position. Ce n'est pas le cas pour les *Model_Measurements* car le modèle d'illumination a un volume bien défini, et lorsque la baguette est loin du point de mesure, la lumière délivrée n'est pas prise en compte.

L'erreur moyenne entre les *Ref_Measurements* et les *Model_Measurements* pour les six expériences étaient d'environ 10% avec une sous-estimation de notre méthode de dosimétrie basée sur l'imagerie. Un facteur de correction de 1,1 a été établi, et une nouvelle expérience de comparaison de fluence cumulée à un même point donné a été conduite après correction des *Model_Measurements* par ce facteur de 1,1. Les résultats sont présentés Figure 44. La différence entre les mesures des deux méthodes de dosimétrie a diminué en-dessous de 1%.

Figure 44 : Fluence cumulée mesurée à une localisation unique en fonction du temps, mesurée par les deux méthodes de dosimétrie, après correction par le facteur 1,1 des *Model_Measurements* ; Puissance de laser = 3W

Ref_Measurements = mesures par dosimétrie avec le capteur isotrope ; Model_Measurements = mesures par dosimétrie sur imagerie

4. Discussion et conclusion

Le succès du traitement par PDT intrapleurale dépend d'une configuration dosimétrique optimale du PS et de la lumière. Déterminer la distribution du PS dans les tissus cibles est particulièrement difficile à monitorer en conditions cliniques. Dans la plupart des applications de la PDT, une dose de PS est administrée au patient en se basant sur des essais cliniques avec escalades de doses, et est considérée optimale lorsqu'il y a une distribution homogène et suffisante dans les tissus, et une toxicité limitée. Dans le cas du Photofrin®, une dose de 2mg/kg est classiquement administrée au patient.

Concernant la distribution de lumière, nous proposons une nouvelle approche de la dosimétrie pour la PDT intrapleurale, à une époque où de plus en plus d'intervention sont assistées par l'informatique et l'imagerie. Nous avons développé une méthode de dosimétrie qui localise en temps réel le dispositif lumineux dans la cavité thoracique et donne une représentation visuelle sur imagerie 3D de la dose de lumière cumulée, appliquée sur les surfaces cibles.

Le caractère original de notre méthode réside dans le fait qu'au lieu de mesurer de manière continue la lumière délivrée, avec du matériel dédié (capteurs isotropes, wattmètre, spectromètre, …) celle-ci se repose sur un modèle d'action unique qui caractérise la propagation de la lumière dans une solution d'intralipide à partir du dispositif lumineux. Ce modèle prend en compte l'absorption et la diffusion autour du dispositif, mais pas les multiples réflexions de la lumière sur les parois thoraciques, pouvant expliquer la sous-estimation de notre modèle. Cependant, dans le cas de la PDT intrapleurale, la procédure d'illumination est basée sur le mouvement continu de la baguette dans la cavité, signifiant que le temps passé à un endroit spécifique est relativement court, limitant l'impact des phénomènes de réflexion.

Dans la littérature, on ne trouve qu'une alternative à notre système de dosimétrie. L'équipe de Philadelphie dirigée par Zhu a publié de nombreux articles sur un système de navigation optique par infrarouge, intégré à leur baguette lumineuse(56,74,75). Leur objectif est de distribuer une dose de lumière uniforme pendant la PDT intrapleurale en suivant les mouvements de leur dispositif lumineux et en donnant un retour en temps réel du taux de fluence sur l'ensemble des surfaces de la cavité. Une des étapes intermédiaires est d'utiliser ce système de navigation pour déterminer les surfaces de la cavité pleurale du patient directement au moment de l'illumination. Ce système a pu être évalué chez sept patients ayant été traités par PDT intrapleurale médiée par du Photofrin® en

même temps que la dosimétrie par capteurs isotropes (74). La distribution de la fluence pendant le traitement a été analysée chez ces patients en comparant celle calculée par les capteurs isotropes et celle retrouvée par le système de navigation infrarouge et un algorithme de correction est en cours de réalisation. La principale limite d'un tel système de navigation est l'obligation d'une ligne de visée dégagée entre la cible et la caméra infrarouge, ce qui n'est pas le cas de l'EMTS. Contrairement à notre méthode de dosimétrie, celle de Zhu *et al.* n'inclue par une représentation spatiale de la dose de lumière délivrée.

Le repérage spatial par EMTS a déjà été utilisé dans certains traitements par laser pour suivre le mouvement du dispositif, comme le traitement endoveineux de la grande veine saphène (76), et la lipolyse assistée par laser avec repérage électromagnétique de la canule(79). Ce système a été jugé efficace, tout en étant sécurisé et cliniquement adapté.

Sur le plan pratique, notre système de dosimétrie apporte à l'opérateur certains avantages. Le feedback continu de la lumière délivrée aux surfaces cibles permet d'améliorer l'homogénéisation en adaptant les mouvements de la baguette vers des zones non traitées ou sous traitées. Une représentation spatiale sur imagerie est un moyen d'appréhender la dosimétrie beaucoup plus naturelle que de regarder des mesures ponctuelles sur un tableau (logiciel de dosimétrie américain). De plus, l'utilisation d'un gradient de doser en couleur permet une appréciation rapide de la dose délivrée. Si utilisé seul, à la place de la méthode de référence, notre système permet de réduire le temps de cette longue intervention d'environ quinze minutes (selon notre expérience), en évitant la mise en place des capteurs isotropes dans la cavité thoracique.

En comparaison avec la méthode de référence aux sept capteurs, nous avons établi que l'avantage de notre technique est l'appréciation globale de la dosimétrie vis-à-vis de l'ensemble de la cavité thoracique. Son principal inconvénient est le manque de précision puisqu'il dose de manière indirecte la lumière, via un profil d'illumination défini au préalable dans les conditions cliniques de la PDT intrapleurale. Dès lors, la question suivante se pose : vaut-il mieux déposer la dose exacte de lumière prescrite ou s'assurer de délivrer une dose plus approximative, mais répartie de manière homogène et sur l'ensemble de la cavité ? Concernant la dose de lumière prescrite pour la PDT intrapleurale du MPM, elle a été initialement définie par un essai clinique de phase I (42): à l'époque, la dose de lumière maximale tolérée était de 30 J/cm² pour une dose de Photofrin® de 2 mg/kg administrée 24 heures avant. Une dizaine d'années plus tard, l'équipe de Friedberg *et al*. ont augmenté cet objectif de dose de lumière à 60 J/cm², sans justification retrouvée dans les articles (1,2,47). La toxicité du traitement n'était pas majorée, mais les patients présentaient toujours une

récidive de leur MPM, suggérant une distribution spatiale de lumière incomplète. En attendant d'avoir la réponse à cette question, nous pourrions imaginer une méthode de dosimétrie idéale en combinant celle aux sept capteurs pour la précision et notre méthode pour la distribution spatiale de la lumière.

Notre méthode de dosimétrie a été testée sur un fantôme de cavité thoracique intraopératoire, fabriqué au sein du laboratoire. Les modèles disponibles dans le commerce ne répondaient pas aux exigences pratiques de la PDT intrapleurale intra opératoire : il s'agissait surtout de fantôme de nodule intra thoracique pour la radiologie et les gestes interventionnels. Il était donc nécessaire de créer nous-mêmes un fantôme pour conduire nos expériences, répondant aux exigences décrites dans le paragraphe 2.3.. En ce qui concerne ce fantôme de cavité thoracique, certains éléments peuvent remettre en question la réalité clinique de la simulation de la procédure de PDT intrapleurale intraopératoire. Notre fantôme ne prend pas en compte les déformations statiques et dynamiques de la cavité thoracique lors de la chirurgie thoracique : patient sur le côté, présence d'une thoracotomie, curarisation faisant remonter le diaphragme, simplification des reliefs intrathoraciques du fantôme, … Il n'est donc pas exactement conforme à la représentation du scanner thoracique à partir de laquelle il a été inspiré. De plus, par mesure de simplicité pour les expériences, le fantôme de cavité thoracique a été conçu sans poumon. Dans un objectif d'utilisation expérimentale de ce fantôme, il était surtout important de reproduire l'ouverture de la thoracotomie et les reliefs anatomiques approximatifs identifiés comme difficiles à illuminer (culs de sacs diaphragmatiques, médiastin postérieur etc.). L'un des avantages majeurs de ce fantôme est la possibilité de fixer les tubulures intraveineuses (fantôme n°1) ou d'insérer les capteurs dans des tubulures déjà installées (fantôme n°2), afin de pouvoir mettre en place la dosimétrie avec les sept capteurs intrathoraciques.

Conclusion de la partie II

Les travaux expérimentaux sur la dosimétrie décrits dans cette partie II ont conduit au développement d'une méthode complète de dosimétrie pré et per-opératoire pour la PDT intrapleurale du MPM, basée sur l'imagerie du TDM thoracique. Elle permet la planification dosimétrique préopératoire du traitement, par le biais du calcul de la surface et du volume pleural cible, et donne renseigne sur la dose de lumière déposée sur l'ensemble de la cavité intrathoracique en temps réel, lors du traitement. Notre méthode de dosimétrie intra-opératoire a été valorisée avec le dépôt de brevet à INSERM Transfert le 19 Janvier 2016 : brevet Européenn°15305052.1 : « *Système de dosimétrie peropératoire en temps réel basée sur l'imagerie et le repérage spatial électromagnétique pour la thérapie photodynamique intrapleurale* ».

Cette méthode de dosimétrie a pour l'instant été validée sur fantôme de cavité thoracique, mais n'a pas encore été mis en application clinique. L'essai de phase II mis en place à Lille utilisait la méthode de dosimétrie de référence américaine, et nous ne pouvions pas associer ou remplacer cette technique par la nôtre. Dans les futurs essais cliniques, nous envisageons d'intégrer notre méthode de dosimétrie à celle de référence avec les sept capteurs isotropes, pour la valider notamment sur les aspects pratiques : mise en place des billes de paraffine sur le patient lors du TDM thoracique pré opératoire, localisation des points de ces points de référence au bloc opératoire pour localiser la baguette lumineuse par rapport à l'imagerie, illumination de la cavité thoracique avec le capteur électromagnétique dans la baguette, etc. En plus de cela, nous devrons prendre en compte que la baguette lumineuse servant pour l'essai clinique n'est pas identique à celle utilisée dans notre système de dosimétrie. La fibre optique cylindrique avait dû être remplacée par une fibre à tir direct en raison de contraintes techniques liées à la puissance du laser, et l'embout avait dû être modifié pour permettre le refroidissement de la fibre optique. Le profil d'illumination défini Chapitre 1 ne serait donc plus valable et il faudrait réaliser un nouveau profil d'illumination avec les mêmes méthodes. Cependant, notre dispositif lumineux avec fibre cylindrique ainsi que le système de dosimétrie peut être utilisé pour une dose de lumière à appliquer plus faible (puissance de laser diminuée pour une même durée d'illumination) ou si un changement de technologie permet de délivrer une puissance de laser supérieure à 500mW/cm de fibre cylindrique. De même, ils pourraient être utilisés pour d'autres applications, comme le traitement par PDT d'organes creux où la fibre optique cylindrique est plus adaptée qu'une fibre optique à tir direct : le cancer bronchique localisé (80), le cancer œsophagien peu avancé (81) ou l'œsophage de Barett (82).

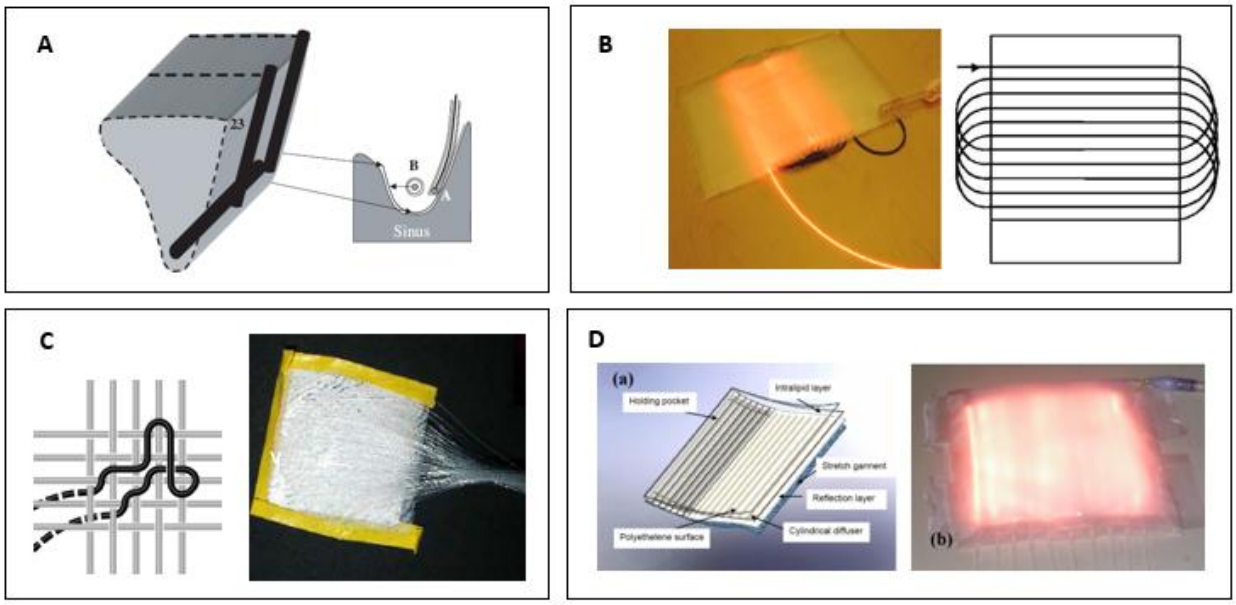
PARTIE III

Vers une standardisation des dispositifs lumineux

Introduction Partie III

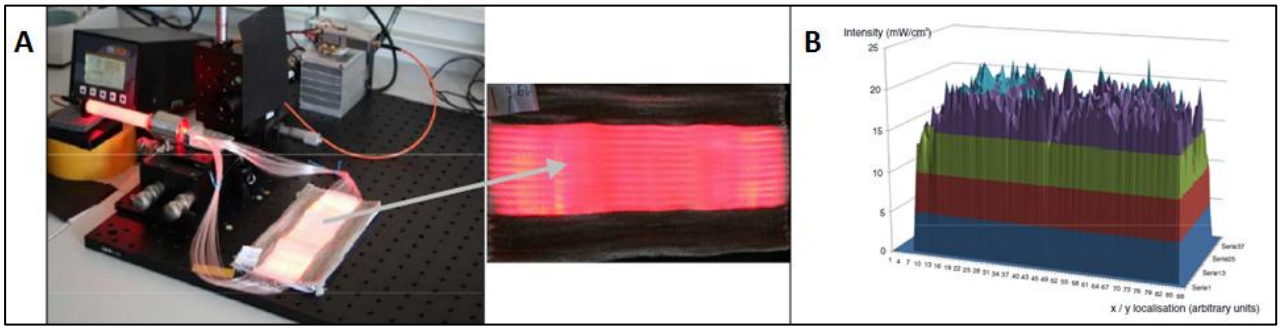
Le dispositif lumineux utilisé lors de la PDT est un élément essentiel à prendre en compte dans l'illumination, en parallèle de l'aspect dosimétrique. Au fur et à mesure de l'avancée de notre projet, tant sur le plan clinique qu'expérimental, nous nous sommes interrogés sur les différents dispositifs lumineux adaptés à la PDT intrapleurale. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte comme la facilité d'utilisation et maniabilité du dispositif, la possibilité de le stériliser, comment le manufacturer, le caractère homogène de la lumière délivrée, … En dehors de la baguette lumineuse fabriquée à partir d'une fibre optique et d'une sonde d'intubation orotrachéale, plusieurs dispositifs lumineux ont été développés et leur distribution de lumière étudiées pour la PDT intrapleurale (Figure 45): un applicateur lumineux moulant le relief des sinus diaphragmatique et y mesurant la fluence appliquée(67), et des tissus lumineux de fabrication et taille différentes(83,84).

Figure 45 : A : applicateur lumineux du sinus diaphragmatique(67), B et D : tissu lumineux par Zhu *et al* (84); C : tissu lumineux par Selm *et al*(83)



L'équipe du laboratoire INSERM U 1189 a produit un textile lumineux en intégrant par tissage des fibres optiques à une structure textile(85), en collaboration avec l'ENSAIT (Ecole Nationale Supérieure des Arts et Industries) à Roubaix. Par rapport aux autres technologies, ce tissu lumineux est flexible et assure une distribution plus homogène de la lumière(86) (Figure 46).

Figure 46 : Textile lumineux développé au laboratoire INSERM U1189 (A) et son profil d'illumination (B), d'après Cochrane *et al* et Mordon *et al* (85,86)



Toujours dans l'optique d'améliorer l'illumination de la PDT, notre objectif était d'employer les compétences du laboratoire pour produire des dispositifs lumineux plus performants en termes d'illumination, plus adaptés anatomiquement au traitement de la cavité thoracique et enfin, plus standardisés pour une meilleure reproduction de traitement d'un opérateur à l'autre. D'une part, en se basant sur la baguette lumineuse ayant servi pour l'essai clinique et les travaux expérimentaux, une baguette plus simplifiée et standardisée a été fabriquée. D'autre part, l'illumination du textile lumineux INSERM U1189 moulé à une surface convexe mimant les reliefs de la cavité thoracique a été étudiée.

Chapitre 1 : Une nouvelle baguette lumineuse

En utilisant la baguette lumineuse (essai clinique et expériences), nous nous sommes rendu compte que certains aspects de la baguette méritaient d'être améliorés, afin qu'elle soit plus adaptée à l'illumination de la cavité thoracique et pour une meilleure standardisation du dispositif entre les équipes. La PDT intrapleurale est une technique encore expérimentale, et chaque équipe qui la pratique utilise sa propre baguette lumineuse, avec ses propres sondes d'intubation orotrachéale et composants pour l'optimiser. Ainsi, nous avons souhaité créer une baguette lumineuse avec des composants reproductibles et stérilisables, pour rendre l'illumination lors de la PDT intrapleurale plus accessible et uniforme.

Ce projet a été réalisé avec Pascal Deleporte, ingénieur INSERM au laboratoire, qui a une compétence dans la modélisation et l'impression 3D. J'ai apporté à ce projet les idées originales concernant les formes des composants, le type de matériaux, leur assemblage pour une baguette plus optimale et Pascal Deleporte a procédé à la conception par imprimante 3D des composants.

En s'inspirant des avantages et inconvénients de la baguette lumineuse fabriquée pour l'essai clinique et les travaux expérimentaux, une nouvelle baguette a été manufacturée (Figure 47). Elle comprend :

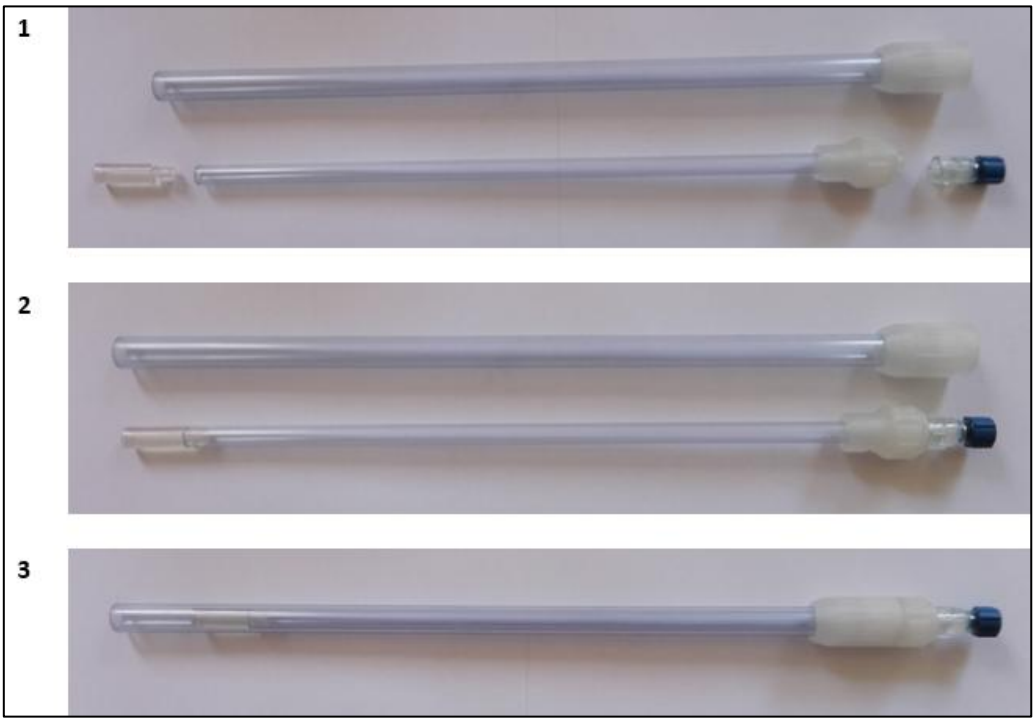
- deux tubes en PVC(polychlorure de vinyle) de 8 et 11 mm de diamètre extérieur, et respectivement de 27 et 30 cm de longueur
- un adaptateur imprimé en PET (polyéthylène téréphtalate) en impression 3D, avec une pièce à chaque extrémité pour que les tubes se vissent ensemble (Figure 47A)
- un luer lock issu des capteurs isotropes Medlight®, se vissant à l'adaptateur, permettant de fixer la fibre optique (Figure 47B)
- un embout en PVC permettant de fixer le capteur électromagnétique si besoin (comme la première baguette lumineuse), et de maintenir la fibre optique rectiligne

Cette baguette lumineuse fonctionne avec une fibre optique à tir direct, comme la précédente baguette pour l'essai clinique.

Figure 47 : Eléments de la baguette numérisés sur fichiers informatiques pour impression 3D ; A : adaptateur pour les tubes ; C : Pas de vis pour visser le luer lock ; C : baguette assemblée

Une fois manufacturés, les pièces de la baguette lumineuse se montent comme illustré Figure 48.

Figure 48 : Baguette lumineuse INSERM U 1189 : 1 : composants de la baguette détachés ; 2 : tube interne, luer lock et embout assemblés ; 3 : baguette lumineuse assemblée



Les points d'amélioration qui ont été étudiés sont les suivants :

1) **Ballonnet de la sonde d'intubation** : le ballonnet de la sonde d'intubation orotrachéale rempli de solution diffusante n'influence pas la diffusion de la lumière. Nous avons trouvé que les mesures de puissance à une distance donnée dans la solution d'intralipide étaient similaires que la sonde d'intubation le ballonnet rempli soit présente ou non. Ce ballonnet a donc un intérêt limité et peut être retiré de la nouvelle baguette.

2) **Extrémité distale de la baguette lumineuse** : la partie distale de la sonde d'intubation était trop longue par rapport à l'extrémité de la fibre optique, ce qui augmentait l'espace entre la surface à traiter et l'illumination la plus forte ; les tubes en PVC permettent de choisir la distance entre l'extrémité de la baguette et celle de la fibre optique.
3) **Stérilisation** : certains matériaux comme le tube de carbone ou le plexiglass étaient difficiles à stériliser (tube en carbone poreux, fissures du plexiglass) ; le PVC et le PET sont des matériaux qui peuvent supporter une stérilisation chimique à l'oxyde d'éthylène sans modification des composants
4) **Reproductibilité de la baguette** : les différents composants de la baguette sont manufacturables facilement avec une modélisation informatique de l'adaptateur pour l'impression 3D. Un dispositif lumineux standard permettrait également de définir un profil d'illumination standard pour la dosimétrie.

Un autre avantage de cette baguette lumineuse est le fait qu'elle puisse passer au travers des trocarts (Figure 49) utilisé en chirurgie thoracique pour la réaliser une thoracoscopie ou chirurgie thoracique vidéo-assistée (VATS). On pourrait alors imaginer élargir les indications de la PDT intrapleurale en l'associant à une intervention chirurgicale moins invasive et moins longue que la pleurectomie/décortication. Les patients non éligibles à une chirurgie de résection tumorale pourraient bénéficier de la PDT en situation « palliative », associée à un traitement systémique comme la chimiothérapie ou l'immunothérapie pour un meilleur contrôle local de la maladie.

Figure 49 : Baguette lumineuse insérée dans un trocart de thoracoscopie de 11,5 mm de diamètre

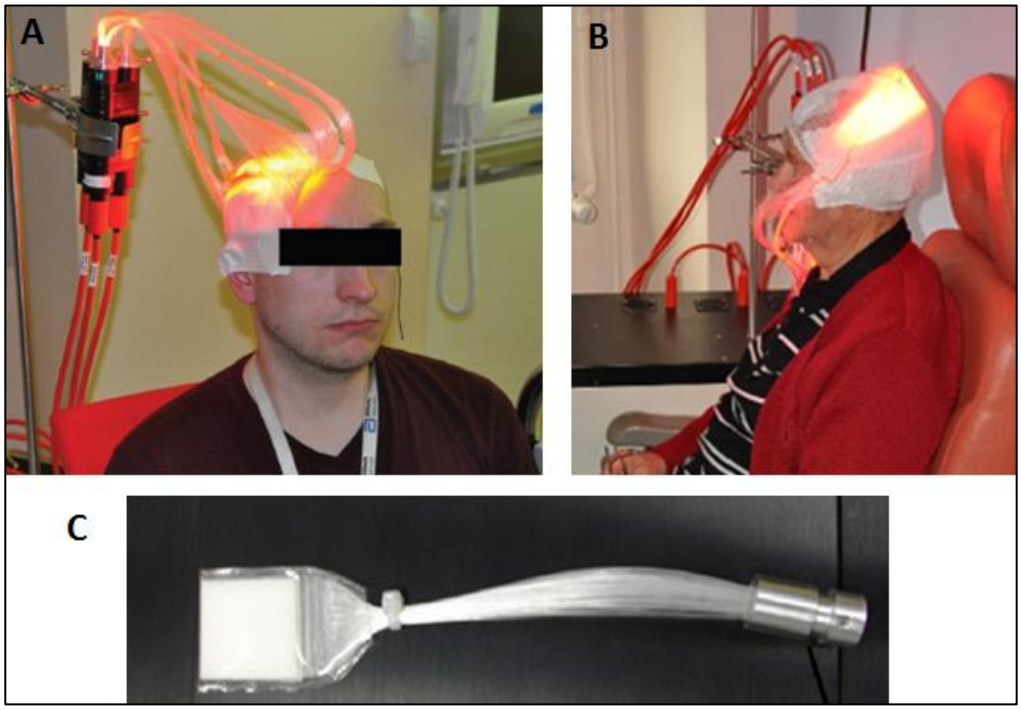
Cette nouvelle baguette n'a pas encore été utilisée en clinique pour la PDT intrapleurale, mais elle le sera certainement dans le futur essai clinique au CHRU de Lille.

Chapitre 2 : Textile lumineux et thérapie photodynamique intrapleurale

1. Introduction

Le textile lumineux développé par le laboratoire INSERM U 1189(85),dénommé « Flexitheralight », est actuellement utilisé dans le traitement de la kératose actinique du crâne au CHRU de Lille, dans le cadre d'un essai clinique (Figure 50A et B) (87). De plus, des travaux réalisés par l'unité sur un modèle in-vivo de carcinose péritonéale ont montré que ces textiles lumineux permettaient d'assurer une illumination homogène de la cavité abdominale (Figure 50C)(88).

Figure 50 : A et B : textile lumineux déposé sur le crâne ou en forme de casque dans le traitement de la kératose actinique (87) ; C : panneau lumineux utilisé dans le traitement de la carcinose ovarienne chez le rat (88)



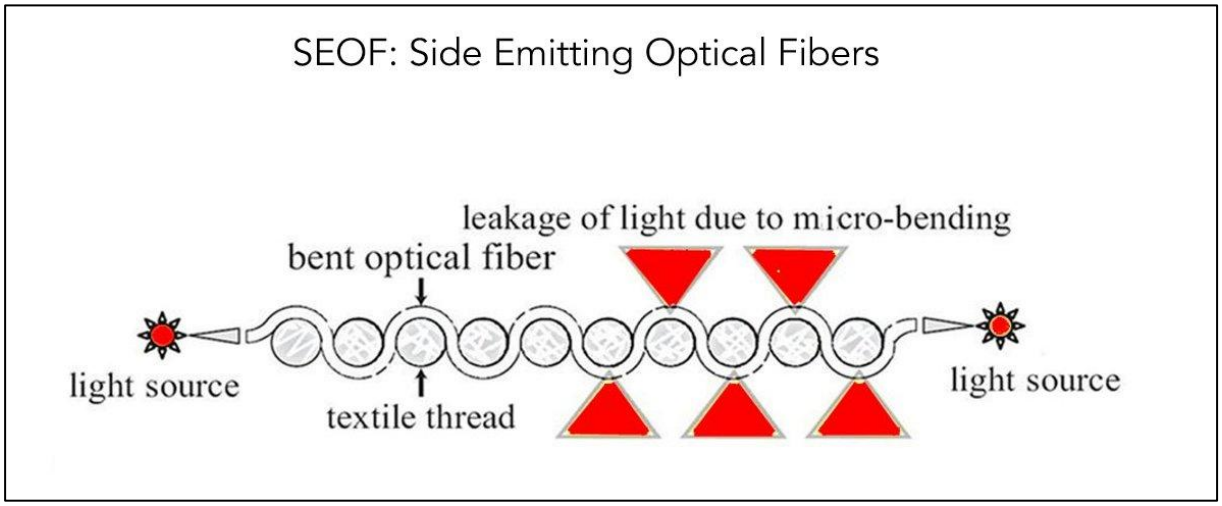
A ce jour, l'illumination au cours de la PDT intrapleurale est réalisée avec une baguette lumineuse déplacée manuellement par un opérateur dans la cavité pleurale remplie de solution diffusante à base d'intralipide. Cette manœuvre est rendue complexe du fait de la géométrie de la cavité

intrathoracique et est très opérateur dépendant : type de baguette utilisée, distance de la baguette par rapport aux surfaces, vitesse de déplacement de la baguette, etc. On peut ainsi imaginer l'attrait que représente ces dispositifs lumineux flexibles qui pourraient tapisser l'ensemble de la cavité thoracique à traiter, en s'adaptant aux différents reliefs de cette cavité, et garantir une illumination reproductible, complète et homogène des surfaces auxquelles ils s'appliquent. La cavité intrathoracique comprend des surfaces planes, mais également des surfaces sphériques, comme l'apex. L'objectif de ce travail réalisé avec Romain DELOS, stagiaire en Mesures Physiques, était d'étudier la distribution de lumière à la surface d'un textile lumineux lorsqu'il est sur un support plan et convexe.

2. Matériels et Méthodes

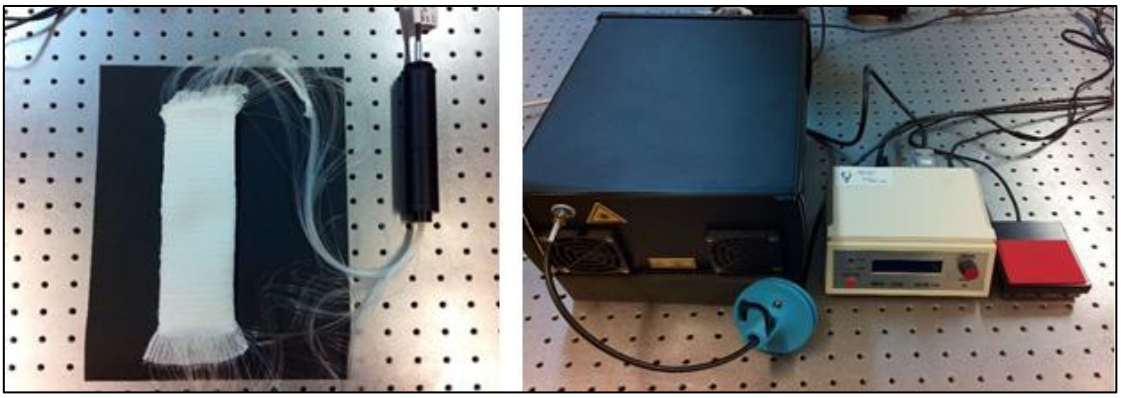
Le textile lumineux est produit par la société MDB Texinov, dans le cadre d'un projet dermatologique européen Phos Istos (NCT03076892). Il est composé d'une structure textile sur laquelle sont tricotées des fibres optiques, qui sont courbées pour émettre de la lumière latéralement (Figure 51). Alors qu'habituellement, les fibres optiques sont conçues pour transporter la lumière sans perte entre leurs deux extrémités, elles décrivent ici de multiples courbes, modifiant l'angle d'incidence des rayons lumineux sur le revêtement interne pour en laisser sortir certains.

Figure 51 : Trajet de la lumière émise par les fibres optiques (Side Emitting Optical Fibers) dans le textile lumineux



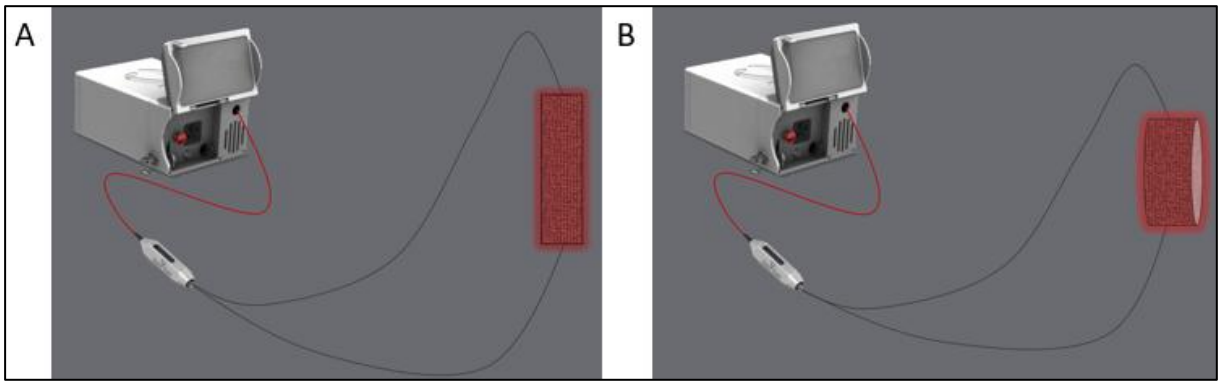
Pour nos expériences, le textile lumineux de 6x21 cm est posé sur une feuille noire pour limiter la réflexion de lumière sur le support et il est connecté à une source laser (crée au sein du laboratoire INSERM) pouvant aller jusqu'à 6W (Figure 52).

Figure 52 : Textile lumineux de 6 x 21 cm de dimension (gauche) et laser médical INSERM (droite)



Une photodiode Ophir ® PD 300 ayant une surface de 1cm² est connectée au Wattmètre Ophir ®Nova II P/N (voir Annexe 5). Des mesures d'irradiance (W/cm²) sont réalisées au contact du textile en déplaçant la photodiode centimètre par centimètre sur toute la surface, soit 126 cm². Un premier relevé de mesure est d'abord effectué à plat sur support plan de façon à obtenir une référence de cartographie de l'irradiance émise par le tissu. Puis, l'expérimentation est répétée en plaçant le tissu sur un cylindre de 11 cm de diamètre de façon à réaliser une cartographie de la lumière délivrée par le textile lorsqu'il est appliqué à un modèle non plan et de vérifier le maintien de ses performances optiques pendant la conformation (Figure 53).

Figure 53 : Schéma expérimental des mesures d'irradiance sur support plan (A) et cylindrique (B)



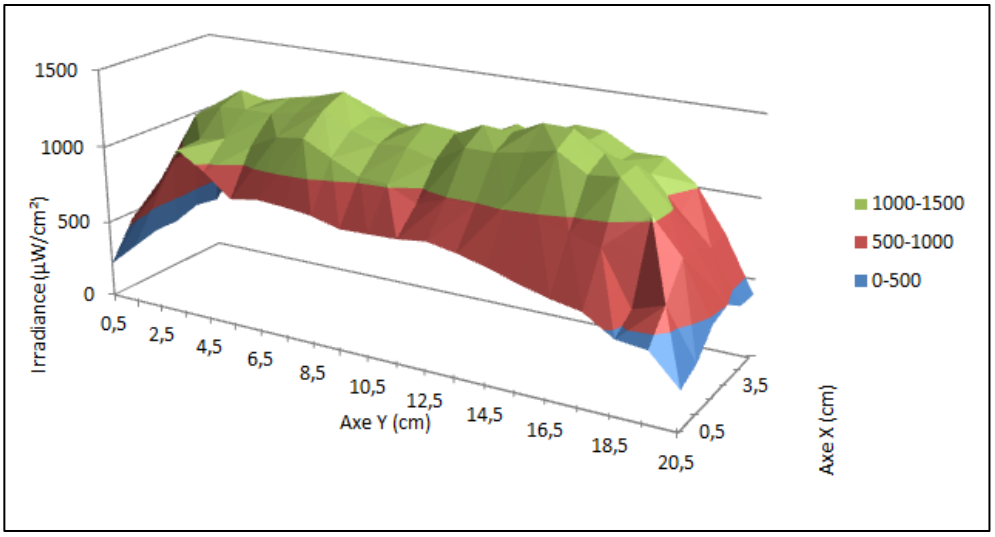
La différence entre les irradiances mesurées sur le tissu posé à plat et les irradiances mesurées sur le tissu appliqué sur le modèle cylindrique a été évaluée par le test de Wilcoxon pour données appariées. Pour ce faire, les 126 points de mesure ont été utilisés.

J'ai réalisé la conception du protocole de dosimétrie, et ai réalisé avec Romain Delos les mesures des irradiances sur le textile, le recueil des données, la modélisation sur Excell et l'analyse statistique.

3. Résultats

Les mesures d'irradiance obtenues à la surface du textile lumineux sur un support plan sont illustrées Figure 54. La distribution est homogène sur la partie centrale du textile, mais chute rapidement sur les bords : aux deux extrémités de la longueur, l'irradiance diminue de 80% à 50% sur un centimètre. Cette chute d'irradiance est cohérente avec les spécifications annoncées par MDB TEXINOV, qui garantit une distribution homogène de lumière sur une surface utile de 100 cm².

Figure 54 : Représentation de l'irradiance (µW/cm²) à la surface du textile lumineux sur support plan



Avec une p-value supérieure au seuil de significativité fixé à 0,05 (p=0,064), on peut conclure que les irradiances mesurées du tissu appliqué sur le modèle cylindrique ne sont pas significativement différentes de celles mesurées sur le tissu posé à plat.

4. Discussion et conclusion

Les expériences réalisées confirment le caractère homogène de la distribution de lumière à la surface du textile lumineux INSERM, qu'il soit appliqué sur une surface plane ou courbe. Cette dernière caractéristique a également été confirmé lors du traitement de la kératose actinique, le crâne étant une surface courbe (89). Cette technologie a l'avantage de ne pas présenter d'augmentation de température en cours de traitement. Comme il est décrit dans le paragraphe Matériel et méthodes, les fibres optiques sont soumises à des contraintes pur modifier l'angle d'incidence des rayons lumineux. Sur les bords du textile, cette tension est moins forte qu'au centre, pouvant expliquer la baisse d'irradiance observée. Toutefois, si le textile était plus grand, cette différence d'irradiance entre le centre et les bords serait moins gênante.

Développer un dispositif de type tissu lumineux est également une piste de recherche pour l'équipe de Zhu *et al*(84), qui a conçu un dispositif composé d'une fibre optique disposée entre deux couches de PVC et à l'intérieur une solution à base d'intralipide pour rendre l'illumination plus uniforme (Figure 45B et D). Ce dispositif n'est pas encore utilisé en clinique. Les avantages de notre dispositif sont une meilleure uniformité de la lumière délivrée et une meilleure maniabilité du textile, par sa flexibilité.

Utiliser notre textile lumineux pourrait simplifier la phase d'illumination de la PDT intrapleurale, la rendre plus homogène, et plus reproductible d'un patient à l'autre et d'une équipe à l'autre. La cavité pleurale n'aurait peut-être plus besoin d'être remplie de solution diffusante. Cependant, certaines contraintes techniques ne permettent pas son utilisation aujourd'hui : il faudrait étudier la stérilisation du textile lumineux ; sa taille et sa forme devraient être ajustées à celle de la cavité thoracique du patient (plusieurs tissus ? adaptation au TDM thoracique pré opératoire ?) ; l'évaluation de la dose de lumière déposée en fonction du temps, … Ceci nécessiterait un projet de recherche dédié.

Conclusion générale et perspectives

Ce travail de thèse m'a permis de poursuivre et approfondir un projet de recherche débuté lors de mon Master 2 Recherche en 2013, dans lequel je m'étais fortement impliquée et qui me tenait à cœur. En s'appuyant sur les connaissances du laboratoire sur la PDT dans d'autres thématiques et l'expérience de l'équipe américaine de Philadelphie, nous avons monté de toutes pièces ce projet MesoPDT à l'occasion de ce Master, sur la problématique de la dosimétrie de lumière de la cavité pleurale, et avec l'objectif de monter un essai clinique pour traiter des patients atteints de MPM avec la PDT intrapleurale.

Cette thèse de science m'a permis d'appréhender de nombreux aspects de la recherche expérimentale et clinique, avec la réalisation de travaux expérimentaux, la mise en place d'un essai clinique et la conception de dispositifs médicaux. Au fil de nos travaux, nous avons acquis une expertise en dosimétrie de la PDT intrapleurale en reproduisant le système de dosimétrie américain aux sept capteurs et en mettant au point une alternative innovante à cette méthode de référence et au système de navigation par infrarouge de l'équipe du Dr Zhu. Au terme de cette thèse, nous avons validé sur un fantôme de cavité thoracique, un système de dosimétrie intraopératoire qui donne un retour visuel sur imagerie en temps réel de la dose de lumière déposée sur les surfaces pleurales lors de l'illumination de la cavité intrathoracique. Ce système a été valorisé par le dépôt d'un brevet européen et américain. L'étape suivante serait de tester cette technique chez l'homme lors de prochains traitements. Notre expérience expérimentale nous a aidé pour la réalisation de l'essai clinique au cours duquel quatre patients ont reçu un traitement intraopératoire par PDT après pleurectomie/décortication, puis une chimiothérapie adjuvante. Jusqu'à ce jour, aucun autre essai en France n'a évalué la faisabilité de la PDT intrapleurale chez l'homme avec un MPM. A l'échelle de l'Europe, il s'agit d'un des essais cliniques les plus récents. Ce fut une immense satisfaction de voir ce projet clinique aboutir au terme de ma thèse. Ce travail nous a conduit à concevoir plusieurs dispositifs médicaux, tant pour la partie expérimentale que clinique : création d'un fantôme de cavité thoracique intraopératoire pour simuler la PDT intrapleurale, optimisation de la baguette lumineuse américaine avec ajout de plusieurs composants pour les expériences et l'essai clinique, conception d'une nouvelle baguette lumineuse standardisée pour de futures applications, et le système de dosimétrie avec sept capteurs.

Dans les prochains mois et prochaines années, nous avons le projet de continuer cette aventure en prenant part à un essai clinique de phase II randomisé, multicentrique ayant débuté aux Etats-Unis (NCT02153229), évaluant le traitement par PDT intrapleurale au cours d'un traitement multimodal (après P/D). Le design de cet essai américain étant identique à celui projeté avec nos collègues français au sein d'un PHRC National Cancer 2013, nous proposons de nous intégrer si possible dans cet essai alors multinational plutôt que de développer un projet concurrent qui aurait un trop grand retard par rapport à eux, et peu de logique scientifique. Nous souhaitons également développer un essai clinique français multicentrique, avec les centres experts envisagés dans le PHRC, dans la prise en charge du MPM et de la plèvre maligne, qui évaluerait la PDT intrapleurale avec un photosensibilisateur différent, l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA).

Nous pourrions ainsi aussi élargir notre expérience à la détection (90) ou au traitement des métastases pleurales des carcinomes bronchiques par PDT intrapleurale(91), où la chirurgie serait moins lourde et les patients plus nombreux. Plusieurs équipes ont déjà utilisé le 5-ALA au cours de thoracoscopie pour la détection et le *staging* des pleurésies malignes et ont démontré que cette technique était efficace et sans toxicité associée(90,92). Nous pourrions aussi envisager de combiner la PDT intrapleurale à l'immunothérapie, qui commence à faire ses preuves dans le traitement des MPM(20), sur le rationnel d'un effet synergique antitumoral entre la PDT et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Références

1. Friedberg JS, Mick R, Culligan M, Stevenson J, Fernandes A, Smith D, et al. Photodynamic Therapy and the Evolution of a Lung-Sparing Surgical Treatment for Mesothelioma. Ann Thorac Surg. 2011 Jun;91(6):1738–45.

2. Friedberg JS, Culligan MJ, Mick R, Stevenson J, Hahn SM, Sterman D, et al. Radical Pleurectomy and Intraoperative Photodynamic Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. Ann Thorac Surg. 2012 May;93(5):1658–67.

3. Friedberg JS, Simone CB, Culligan MJ, Barsky AR, Doucette A, McNulty S, et al. Extended Pleurectomy-Decortication–Based Treatment for Advanced Stage Epithelial Mesothelioma Yielding a Median Survival of Nearly Three Years. Ann Thorac Surg. 2017 Mar;103(3):912–9.

4. Friedberg JS. Photodynamic Therapy as an Innovative Treatment for Malignant Pleural Mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Jun;21(2):177–87.

5. Zhu TC. Dosimetry in pleural photodynamic therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(Suppl 2):S–60.

6. Bourg-Heckly G, Mordon SR. In Optics Instruments: Applications in Biology and Medicine, Waves Series. Ther Appl Lasers. Chapter 4:125–78.

7. Tsao AS, Mehran R, Roth JA. Neoadjuvant and Intrapleural Therapies for Malignant Pleural Mesothelioma. Clin Lung Cancer. 2009 Jan;10(1):36–41.

8. Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM. Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. Cancer. 2007 Apr 15;109(8):1454–61.

9. Wagner J, Sleggs C, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north western cape province. Brit J Ind Med. 1960;17(260).

10. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2010 Mar 1;35(3):479–95.

11. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. Nat Genet. 2011 Aug 28;43(10):1022–5.

12. Goldberg S, Rey G. Modélisation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre en France. [cited 2015 Dec 22]; Available from: http://www.comprendre-agir.org/images/fichier-dyn/doc/2013/rapport_evolution_mortalite_mesotheliome_plevre_france_invs_chsct.pdf

13. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. Ann Cardiothorac Surg. 2012;1(4):491.

14. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1243–60.

15. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer. 1996;14(1):1–12.

16. Vogelzang NJ. Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2636–44.

17. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016 Apr;387(10026):1405–14.

18. Scherpereel A. Malignant pleural mesothelioma: new treatments, new hopes? [Internet]. Eur Respiratory Soc; 2017 [cited 2017 Sep 30]. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/49/3/1700319.abstract

19. Calabrò L, Ceresoli GL, D'Incecco A, Scherpereel A, Aerts J, Maio M. Immune checkpoint therapy of mesothelioma: Pre-clinical bases and clinical evidences. Cytokine Growth Factor Rev. 2017 Aug;36:25–31.

20. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Gervais R, Bylicki O, Monnet I. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial. J Clin Oncol 2017 ASCO. :abstr 8507.

21. Bonelli MA, Fumarola C, La Monica S, Alfieri R. New therapeutic strategies for malignant pleural mesothelioma. Biochem Pharmacol. 2017 Jan;123:8–18.

22. Boutin C, Rey F, Viallat J-R. Prevention of malignant Seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. Chest. 1995;(108):754–8.

23. Clive AO, Wilson P, Taylor H, Morley AJ, de Winton E, Panakis N, et al. Protocol for the surgical and large bore procedures in malignant pleural mesothelioma and radiotherapy trial (SMART Trial): an RCT evaluating whether prophylactic radiotherapy reduces the incidence of procedure tract metastases. BMJ Open. 2015;5(1):e006673.

24. Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: Meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Apr;145(4):909–10.

25. Rice D. Surgery for malignant pleural mesothelioma. Ann Diagn Pathol. 2009 Feb;13(1):65–72.

26. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2014 Feb;83(2):240–5.

27. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Mar;135(3):620–626.e3.

28. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res. 1978;38:2628–35.

29. Allison RR, Moghissi K. Oncologic photodynamic therapy: Clinical strategies that modulate mechanisms of action. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013 Dec;10(4):331–41.

30. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. Nat Rev Cancer. 2006 Jul;6(7):535–45.

31. Chen K-C, Hsieh Y-S, Tseng Y-F, Shieh M-J, Chen J-S, Lai H-S, et al. Pleural photodynamic therapy and surgery in lung cancer and thymoma patients with pleural spread. PloS One. 2015;10(7):e0133230.

32. Shafirstein G, Battoo A, Harris KE, Baumann H, Gollnick SO, Lindenmann J, et al. Photodynamic Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer: Narrative Review and Future Directions. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2015 Dec 8 [cited 2016 Sep 27]; Available from: http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201509-650FR

33. Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2010 Jun;7(2):61–75.

34. Friedberg JS. Photodynamic Therapy as an Innovative Treatment for Malignant Pleural Mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Jun;21(2):177–87.

35. Zhu TC. Dosimetry in pleural photodynamic therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(Suppl 2):S–60.

36. Munck C, Mordon SR, Scherpereel A, Porte H, Dhalluin X, Betrouni N. Intrapleural Photodynamic Therapy for Mesothelioma: What Place and Which Future? Ann Thorac Surg. 2015 Jun;99(6):2237–45.

37. Ris HB, Altermatt HJ, Inderbitzi R, Hess R al, Nachbur B, Stewart JC, et al. Photodynamic therapy with chlorins for diffuse malignant mesothelioma: initial clinical results. Br J Cancer. 1991;64(6):1116.

38. Ris HB, Altermatt HJ, Nachbur B. Intraoperative photodynamic therapy with m-Tetrahydroxyphenylchlorin for chest malignancies. Lasers Surg Med. 1996;18:39–45.

39. Baas P, Murrer L, Zoetmulder FA, Stewart FA, Ris HB, Van Zandwijk N, et al. Photodynamic therapy as adjuvant therapy in surgically treated pleural malignancies. Br J Cancer. 1997;76(6):819.

40. Schouwink H. Intraoperative Photodynamic Therapy After Pleuropneumonectomy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma : Dose Finding and Toxicity Results. CHEST J. 2001 Oct 1;120(4):1167.

41. Friedberg JS, Mick R, Stevenson J, Metz J, Zhu T, Buyske J, et al. A phase I study of Foscan-mediated photodynamic therapy and surgery in patients with mesothelioma. Ann Thorac Surg. 2003;75(3):952–959.

42. Pass HI, DeLaney TF, Tochner Z, Smith PE, Temeck BK, Pogrebniak HW, et al. Intrapleural photodynamic therapy: results of a phase I trial. Ann Surg Oncol. 1994;1(1):28–37.

43. Warloe T, Heyerdahll H, Peng Q. Photodynamic therapy of malignant mesothelioma of pleura. SPIE Proc. 1995;2371.

44. Takita H, Mang TS, Loewen GM, Antkowiak JG, Raghavan D, Grajek JR, et al. Operation and intracavitary photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma: A phase II study☆. Ann Thorac Surg. 1994 Oct;58(4):995–8.

45. Takita H, Dougherty TJ. Intracavitary photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. In: Seminars in surgical oncology [Internet]. Wiley Online Library; 1995 [cited 2015 Dec 22]. p. 368–371. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ssu.2980110507/full

46. Moskal TL, Dougherty TJ, Urschel JD, Antkowiak JG, Regal A-M, Driscoll DL, et al. Operation and photodynamic therapy for pleural mesothelioma: 6-year follow-up. Ann Thorac Surg. 1998;66(4):1128–1133.

47. Du KL, Both S, Friedberg JS, Rengan R, Hahn SM, Cengel KA. Extrapleural pneumonectomy, photodynamic therapy and intensity modulated radiation therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. Cancer Biol Ther. 2010 Sep;10(5):425–9.

48. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Surg Oncol. 1997;4(8):628–633.

49. Matzi V. Polyhematoporphyrin-mediated photodynamic therapy and decortication in palliation of malignant pleural mesothelioma: a clinical pilot study*1. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2004 Mar;3(1):52–6.

50. Lindenmann J, Matzi V, Neuboeck N, Anegg U, Maier A, Smolle J, et al. Multimodal therapy of malignant pleural mesothelioma: is the replacement of radical surgery imminent? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Mar 1;16(3):237–43.

51. Moghissi K, Dixon K. Photodynamic therapy in the management of malignant pleural mesothelioma: A review. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2005 Jun;2(2):135–47.

52. Dimofte A, Zhu TC, Finlay JC, Culligan M, Edmonds CE, Friedberg JS, et al. In vivo light dosimetry for pleural PDT. In: Kessel DH, editor. 2009 [cited 2016 Jan 4]. p. 71640A–71640A–12. Available from: http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=805248

53. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 2012;7(4):737–743.

54. Chen J, Liang B, Yuan Y, Liu C, Li L, Li H, et al. Comprehensive treatment of malignant mesothelioma patients after the failure of systemic chemotherapy. Cryobiology. 2012 Dec;65(3):284–8.

55. Ryu J-W, Kim YS. A Case of Advanced Malignant Pleural Mesothelioma Treatment with Chemotherapy and Photodynamic Therapy. Tuberc Respir Dis. 2015;78(1):36.

56. Zhu TC, Liang X, Kim MM, Finlay JC, Dimofte A, Rodriguez C, et al. An IR navigation system for pleural PDT. Front Phys [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2017 Aug 29];3. Available from: http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphy.2015.00009/abstract

57. Henni M, Fabre E, Abane R, Housset M. Apport des nouvelles techniques en radiothérapie thoracique. Rev Pneumol Clin. 2014 Feb;70(1–2):63–8.

58. Betrouni N, Lacornerie T, Vermandel M. Recalage d'images pour la délinéation : principes, validation et pratique en routine. Cancer/Radiothérapie. 2009 Oct;13(6–7):588–93.

59. Chilali O, Puech P, Lakroum S, Diaf M, Mordon S, Betrouni N. Gland and Zonal Segmentation of Prostate on T2W MR Images. J Digit Imaging. 2016 Dec;29(6):730–6.

60. Brahim W, Mestiri M, Betrouni N, Hamrouni K. Malignant Pleural Mesothelioma Segmentation For Photodynamic Therapy planning. Comput Med Imaging Graph [Internet]. 2017 Jul [cited 2017 Jul 29]; Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895611117300496

61. Sensakovic WF, Armato SG, Straus C, Roberts RY, Caligiuri P, Starkey A, et al. Computerized segmentation and measurement of malignant pleural mesothelioma: Computerized segmentation and measurement of malignant pleural mesothelioma. Med Phys. 2010 Dec 20;38(1):238–44.

62. Penjweini R, Kim MM, Zhu TC. Three-dimensional finite-element based deformable image registration for evaluation of pleural cavity irradiation during photodynamic therapy. Med Phys. 2017 Jul;44(7):3767–75.

63. Penjweini R, Kim MM, Dimofte A, Finlay JC, Zhu TC. Deformable medical image registration of pleural cavity for photodynamic therapy by using finite-element based method. In: Azar FS, Intes X, editors. 2016 [cited 2017 Jul 29]. p. 970106. Available from: http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.2211110

64. Ninni PD, Martelli F, Zaccanti G. Intralipid: towards a diffusive reference standard for optical tissue phantoms. Phys Med Biol. 2011 Jan 21;56(2):N21–8.

65. Allrdice JT, Abulafi AM, Dean R, Rowland AC, Williams NS. Light delivery systems for adjunctive intraoperative photodynamic therapy. Lasers Med Sci. 1993;8(1):1–14.

66. Nyst HJ, van Veen RLP, Tan IB, Peters R, Spaniol S, Robinson DJ, et al. Performance of a dedicated light delivery and dosimetry device for photodynamic therapy of nasopharyngeal carcinoma: Phantom and volunteer experiments. Lasers Surg Med. 2007 Sep;39(8):647–53.

67. Van Veen RLP, Schouwink JH, Star WM, Sterenborg H, van der Sijp JRM, Stewart FA, et al. Wedge-shaped applicator for additional light delivery and dosimetry in the diaphragmal sinus during photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. Phys Med Biol. 2001;46(7):1873.

68. DeLaney TF, Smith PD, Thomas GF, Tochnen ZA, Sindelar WF, Pass HI, et al. A light-diffusing device for intraoperative photodynamic therapy in the peritoneal or pleural cavity. J Clin Laser Med Surg. 1991;9(5):361–366.

69. Munck C, Mordon S, Betrouni N. Illumination profile characterization of a light device for the dosimetry of intra-pleural photodynamic therapy for mesothelioma. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2016 Dec;16:23–6.

70. Canavesi C, Fournier F, Cassarly W, Foster T. Illumination devices for photodynamic therapy of the oral cavity. Biomed Opt Express. 2010 Nov 23;1(5):1480–90.

71. McKenzie A, Byrne P. Can photography be used to measure isodose distributions of space irradiance for laser photodynamic therapy? Phys Med Biol. 1988;33(1):113–31.

72. Kral F, Puschban EJ, Riechelmann H, Freysinger W. Comparison of optical and electromagnetic tracking for navigated lateral skull base surgery: Tracking for navigated lateral skull base surgery. Int J Med Robot. 2013 Jun;9(2):247–52.

73. Yaniv Z, Wilson E, Lindisch D, Cleary K. Electromagnetic tracking in the clinical environment: Electromagnetic tracking in the clinical environment. Med Phys. 2009 Feb 19;36(3):876–92.

74. Zhu TC, Kim MM, Ong Y-H, Penjweini R, Dimofte A, Finlay JC, et al. A summary of light dose distribution using an IR navigation system for Photofrin-mediated Pleural PDT. In: Kessel DH, Hasan T, editors. 2017 [cited 2017 Jul 29]. p. 1004709. Available from: http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.2253027

75. Zhu TC, Liang X, Chang C, Sandell J, Finlay JC, Dimofte A, et al. An IR navigation system for real-time treatment guidance of pleural PDT. In: Kessel DH, Hasan T, editors. 2011 [cited 2017 Aug 8]. p. 78860L. Available from: http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.875635

76. Mordon SR, Vuylsteke ME, Mahieu P, Betrouni N. Endovenous laser treatment of the great saphenous vein: Measurement of the pullback speed of the fiber by magnetic tracking. IRBM. 2013 Jun;34(3):252–6.

77. Betrouni N, Munck C, Bensoltana W, Baert G, Dewalle-Vignion A-S, Scherpereel A, et al. Real-time light dosimetry for intra-cavity photodynamic therapy: Application for pleural mesothelioma treatment. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017 Jun;18:155–61.

78. Neragi-Miandoab S, Richards WG, Sugarbaker DJ. Morbidity, mortality, mean survival, and the impact of histology on survival after pleurectomy in 64 patients with malignant pleural mesothelioma. Int J Surg. 2008 Aug;6(4):293–7.

79. Sadick N, Rochon P, Mordon S. Advantages of real-time magnetic tracking of the cannula for controlled laser assisted lipolysis. 2010 ASLMS Annual Conference.

80. Akopov AL, Rusanov AA, Papayan GV, Kazakov NV, Gerasin AV, Urtenova MA. Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: Photodynamic theranostics. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017 Sep;19:73–7.

81. Maunoury V, Mordon S, Bulois P, Mirabel X, Hecquet B, Mariette C. Photodynamic therapy for early oesophageal cancer. Dig Liver Dis. 2005 Jul;37(7):491–5.

82. Etienne J, Dorme N, Bourg-Heckly G, Raimbert P, Flijou JF. Photodynamic therapy with green light and m-tetrahydroxyphenyl chlorin for intramucosal adenocarcinoma and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2004;59(7):880–889.

83. Selm B, Rothmaier M, Camenzind M, Khan T, Walt H. Novel flexible light diffuser and irradiation properties for photodynamic therapy. J Biomed Opt. 2007;12(3):034024.

84. Hu Y, Wang K, Zhu TC. A light blanket for intraoperative photodynamic therapy. In: Kessel DH, editor. 2009 [cited 2017 Aug 29]. p. 73801W. Available from: http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.823064

85. Cochrane C, Mordon SR, Lesage JC, Koncar V. New design of textile light diffusers for photodynamic therapy. Mater Sci Eng C. 2013 Apr;33(3):1170–5.

86. Mordon S, Cochrane C, Tylcz JB, Betrouni N, Mortier L, Koncar V. Light emitting fabric technologies for photodynamic therapy. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2015 Mar;12(1):1–8.

87. Vignion-Dewalle A-S, Baert G, Devos L, Thecua E, Vicentini C, Mortier L, et al. Red light photodynamic therapy for actinic keratosis using 37 J/cm2: Fractionated irradiation with 12.3 mW/cm2 after 30 minutes incubation time compared to standard continuous irradiation with 75 mW/cm2 after 3 hours incubation time using a mathematical m: RED LIGHT PHOTODYNAMIC THERAPY FOR ACTINIC KERATOSIS. Lasers Surg Med. 2017 Sep;49(7):686–97.

88. Guyon L, Lesage JC, Betrouni N, Mordon S. Development of a new illumination procedure for photodynamic therapy of the abdominal cavity. J Biomed Opt. 2012;17(3):0380011–0380018.

89. Thecua E, Vicentini C, Vignion A-S, Lecomte F, Deleporte P, Mortier L, et al. Light emitting fabric for photodynamic treatment of actinic keratosis. In: Choi B, Zeng H, Kollias N, editors. 2017 [cited 2017 Sep 30]. p. 100370L. Available from: http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.2252201

90. Pikin O, Filonenko E, Mironenko D, Vursol D, Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Mar 1;41(3):649–52.

91. Chen K-C, Lee J-M. Pleural Photodynamic Therapy and Surgery in Thoracic Cancer Patients with Pleural Spread. In: Tanaka Y, editor. Photomedicine - Advances in Clinical Practice [Internet]. InTech; 2017 [cited 2017 Sep 30]. Available from: http://www.intechopen.com/books/photomedicine-advances-in-clinical-practice/pleural-photodynamic-therapy-and-surgery-in-thoracic-cancer-patients-with-pleural-spread

92. Baas P, Triesscheijn M, Burgers S, van Pel R, Stewart F, Aalders M. Fluorescence detection of pleural malignancies using 5-aminolaevulinic acid. CHEST J. 2006;129(3):718–724.

ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Classification internationale IMIG/UICC TNM de 1995 et stades des mésothéliomes pleuraux malins (IMIG : International Mesothelioma Interest Group)

Taille tumorale

T1 :
T1a : tumeur limitée à la plèvre pariétale homolatérale +/- médiastinale +/- diaphragmatique
T1b : invasion focale de la plèvre viscérale homolatérale

T2 : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique et viscérale homolatérale avec l'un au moins des caractères suivants :

- Invasion confluente de la plèvre viscérale, incluant les scissures
- atteinte du muscle diaphragmatique
- atteinte du parenchyme pulmonaire

T3 : tumeur localement avancée mais potentiellement résécable: tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique et viscérale homolatérale avec au moins l'un des caractères suivants :

- Atteinte du fascia endothoracique
- Extension à la graisse médiastinale
- Extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique

T4 : tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique et viscérale homolatérale avec au moins un des caractères suivants :

- Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale
- Atteinte trans-diaphragmatique du péritoine
- Extension directe à la plèvre contro-latérale
- Extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde

Adénopathies

- **N0** : pas de métastase ganglionnaire
- **N1** : atteinte homolatérale des ganglions broncho-pulmonaires ou hilaires
- **N2** : atteinte des ganglions sous-carénaires, médiastinaux homo-latéraux y compris les ganglions mammaires internes homolatéraux
- **N3** : atteinte contro-latérale des ganglions médiastinaux ou mammaires internes, des ganglions sus-claviculaires homo- ou contro-latéraux

Métastases

- **M0** : pas de métastases à distance
- **M1** : présence de métastases

Définition des stades

Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N1, 2	M0
Stade IV	T4	N3 ou	M1

<u>Annexe 2</u> : Revue d'articles intitulée « *Intrapleural photodynamic therapy for mesothelioma : what place and which future ?* », publiée dans Annals of Thoracic Surgery en 2015, dans sa version soumise à l'éditeur

<u>Annexe 3</u> : Mesures de protection contre la photosensibilisation

Mesures de protection à l'hôpital après injection de Photofrin®

- Consignes au patient : éviter d'exposer la peau et les yeux à la lumière directe du soleil, éviter les lampes à hautes intensité de lumière, mettre en place un éclairage atténué dans la chambre du patient
- Au bloc opératoire: mettre en place des filtres de lumières au niveau des scialytiques, éteindre toutes les autres lumières, descendre les stores des fenêtres extérieures, rotation de l'oxymètre de pouls au doigt toutes les trente minutes, protéger la peau du patient au niveau de l'orifice de thoracotomie en y cousant des serviettes

Mesures de protection pendant et après l'hospitalisation

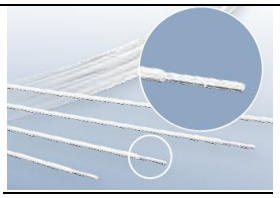
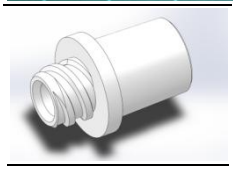
Pendant 30 jours après l'administration du Photofrin®:

- Eviter d'exposer la peau et les yeux à la lumière directe du soleil (se couvrir avec vêtements longs, porter des gants, des lunettes de soleil, un grand chapeau…). Ces précautions sont valables également par temps couvert et lors de déplacements en voiture. Les écrans solaires protégeant la peau contre les UV (ultraviolets) n'offrent aucune protection contre les réactions de photosensibilisation.
- Respecter un éclairage atténué dans la chambre du patient et à la maison, éviter les lampes à hautes intensité de lumière (lumière chez le dentiste, lampes dépourvues d'abat-jour, …)
- Il n'est pas nécessaire pour autant de rester confiné dans l'obscurité à l'intérieur car cela ralentirait le processus d'inactivation naturel du médicament dans l'organisme
- Il n'y a pas d'interaction médicamenteuses connues, cependant il faut éviter l'utilisation simultanée d'autres médicaments photosensibilisants (cyclines, fluoroquinolones,…)

Après 30 jours, faire un essai d'exposition au soleil sur une petite surface cutanée (doigt, dos de la main) pendant 5 minutes; si apparition d'un œdème, érythème, poursuivre l'éviction solaire pendant deux semaines supplémentaires, puis re-tester la photosensibilité.

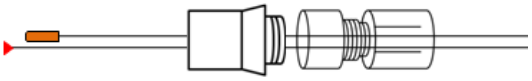
Annexe 4 : Matériel et montage de la baguette lumineuse utilisée pour l'essai clinique

Matériel

Matériel	Références	Image
Sonde d'intubation orotrachéale	Rüschelit® Super safety clear, I.D. = 8.5mm	
Fibre optique à tir direct	FiberTech® BareFiber FTIR600T-3/SGM-F	
Tube en carbone	Tige de carbone, coupé au laboratoire	
Luer lock	Medlight®	
Raccord	Imprimé en 3D avec de la résine ou du polyéthylène téréphtalate (PET)	
Embout de plexiglass	Conçu au laboratoire à partir d'un tube de plexiglass	
Capteur électromagnétique	6 DOF Sensor Model 180 trakSTAR®	

Assemblage de la baguette lumineuse

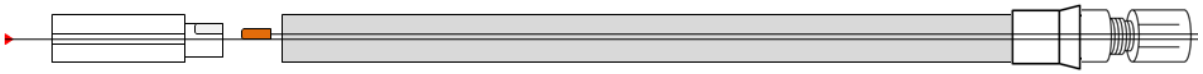
1. Faire passer la fibre optique, puis le capteur électromagnétique à travers le luer lock.
2. Faire passer la fibre optique et le capteur électromagnétique à travers le raccord.



3. Insérer la fibre optique et le capteur dans le tube en carbone.

4. Emboiter le tube en carbone avec le raccord, puis visser le luer lock au raccord.

5. Insérer la fibre optique à l'intérieur de l'embout en plexiglass en la faisant dépasser de quelques centimètres, puis fixer le capteur électromagnétique dans l'encoche.



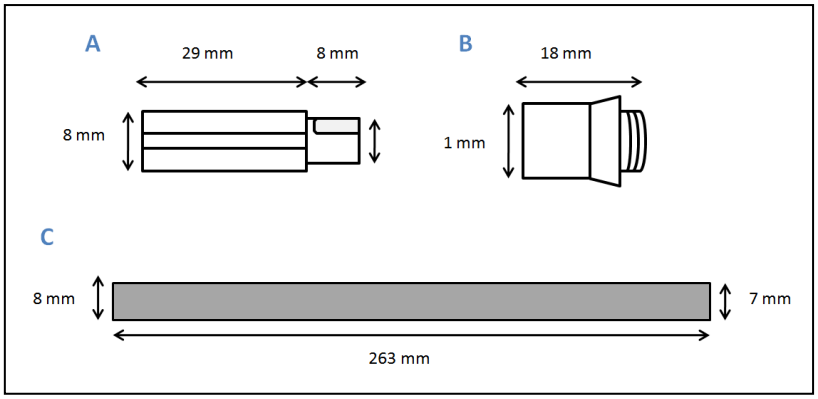
6. Emboiter l'embout en plexiglass dans le tube en carbone en faisant attention à ce que le capteur électromagnétique n'ait pas bougé et que la fibre optique dépasse toujours.

7. Enlever le raccord en plastique sur la sonde d'intubation. Protéger l'extrémité diffusante de la fibre optique en la reculant dans l'embout en plexiglass, et visser le luer lock. Insérer l'ensemble du montage dans la sonde d'intubation en fixant bien le luer dans la sonde d'intubation.
8. Remplir le ballonnet avec 20mL de solution d'intralipide

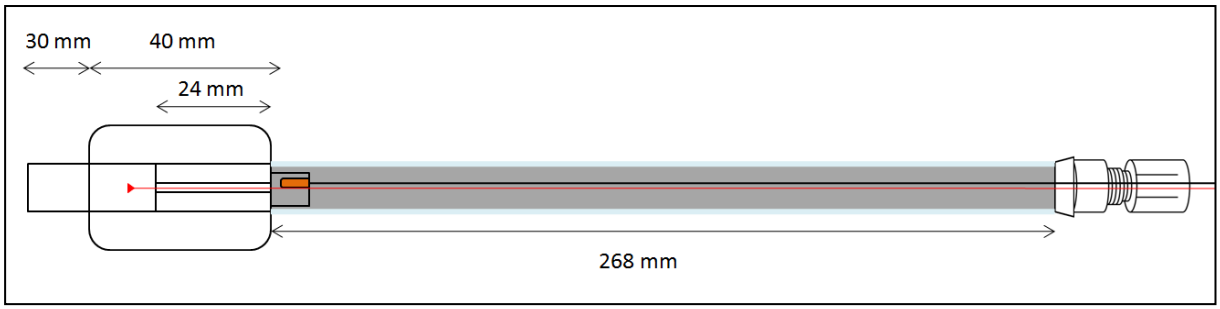
Vérifier que la fibre optique soit bien placée à l'extérieur de l'embout en plexiglass. Visser le bouchon du luer en vérifiant que les deux fils ne puissent pas bouger.

Mesures des composants de la baguette lumineuse

Mesures (en millimètres) des composants de la baguette conçus au laboratoire : A=embout plexiglass, B=raccord imprimé 3D, C=tube en carbone



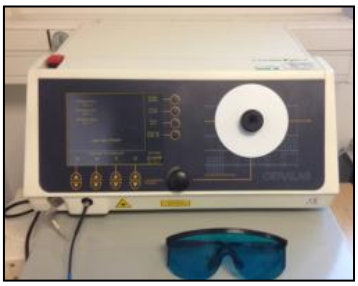
Mesures (en millimètres) de la baguette lumineuse assemblée



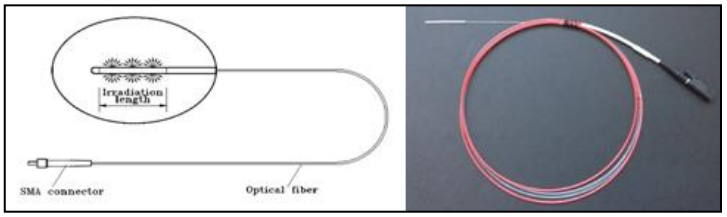
<u>Annexe 5</u> : Présentation de l'ensemble du matériel utilisé lors des expériences

Matériel pour l'illumination

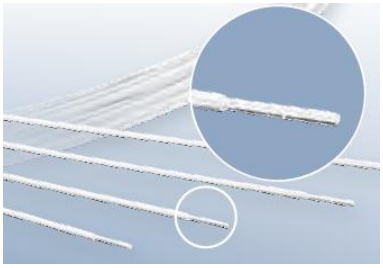
- **Laser médical** Ceramoptec®, Diode-Laser 635 ± 3 nm, avec une puissance 0,1W - 3W



- **Fibre optique cylindrique** Medlight® de 40mm de longueur

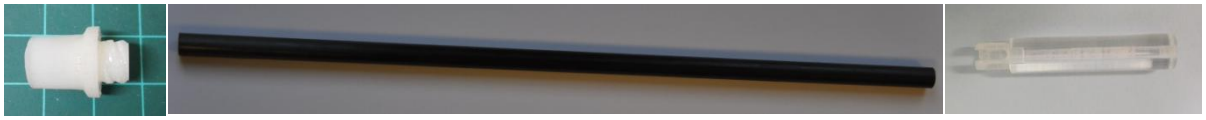


- **Fibre optique à tir direct** FiberTech® BareFiber FTIR600T-3/SGM-F



- **Luer lock** Medlight® (fourni avec les capteurs isotropiques)

- **raccord, tube en carbone, embout en plexiglass** manufacturés au laboratoire



- **Sonde d'intubation orotrachéale** Rüschelit® Super Safety Clear, diamètre intérieur = 8,5mm

- **Lunette de protection** contre les rayons du laser

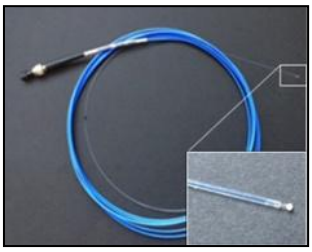
Matériel de mesure pour la dosimétrie de lumière

- **Wattmètre** Newport® 841-PE (relié au capteur isotropique)

- **Wattmètre** Newport® 1918-R (relié au multiplexeur)

- **Wattmètre** Ophir ®Nova II P/N 7Z01550 (relié à la photodiode)

- **Capteur isotropique** Medlight® Model IP 85



- **Multiplexeur de fibre optique** OceanOptics® MPM-2000-UV-VIS-400-1x16

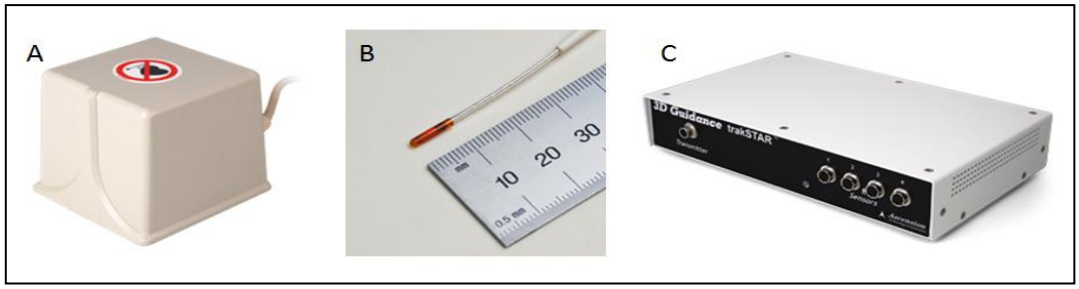
- **Capteur avec photodiode** Ophir ®Nova II PD300 P/N 7Z02410;surface plane de 1cm²

- **Capteur avec photodiode calibré** Newport® 818-SL

Matériel pour le système de repérage spatial électromagnétique

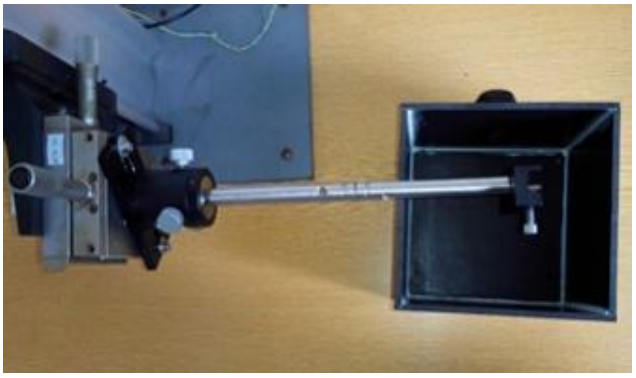
- **un transmetteur** Mid-Range trackSTAR® (A)
- **des capteurs électromagnétiques** 6 DOF Model 180 trakSTAR® (B)
- **une unité électronique**3D Guidance trackSTAR® (C)

Système de repérage spatial électromagnétique trackSTAR®; A transmetteur, B capteur électromagnétique, C unité électronique

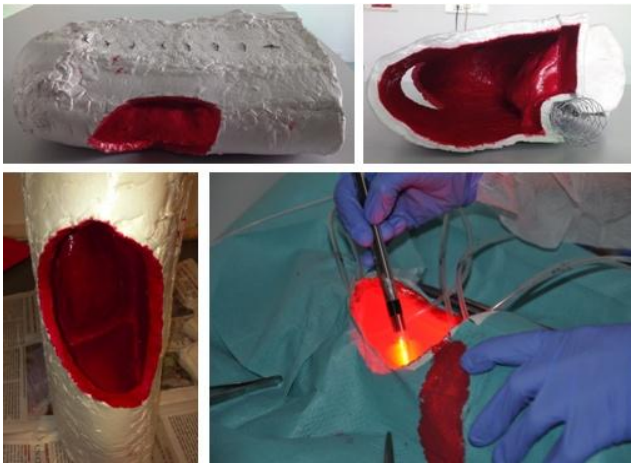


Matériel pour les conditions expérimentales d'illumination

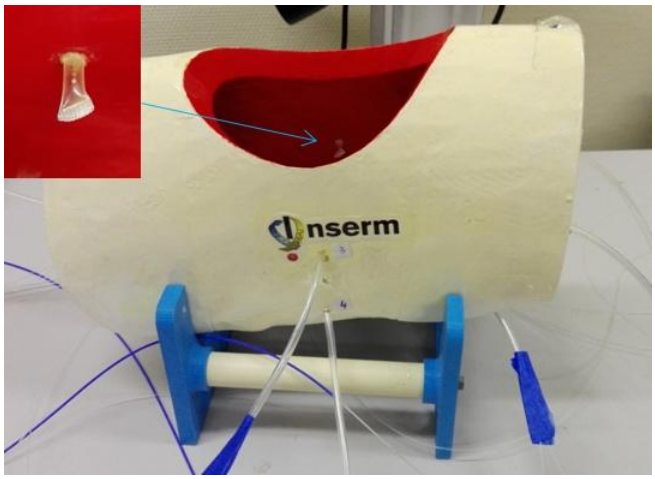
- **Banc de mesure** et **cuve noire**(2300mL)



- Fantôme de cavité thoracique n°1, en plâtre



- Fantôme de cavité thoracique n°2, imprimé 3D



- **Intralipid®20%**, 100mL ; la solution d'intralipide à 0,01% est réalisée avec 0,5mL d'intralipide 20% et 1 litre d'eau

Logiciels informatiques utilisés

- **Optical Profiler** : conçu au laboratoire pour transformer une photographie en une image en fonction de l'intensité lumineuse des pixels

- **MesoPDT** : conçu au laboratoire pour la visualisation sur imagerie en 3D de la dosimétrie de lumière en y intégrant le repérage spatial électromagnétique du dispositif lumineux

<u>Annexe 6</u> : Article original publié dans le cadre de la thèse et intitulé « Illumination profile characterization of a light device for the dosimetry of intra-pleural photodynamic therapy for mesothelioma »

L'éditeur a donné son autorisation pour inclure la version publiée de l'article dans ce travail de thèse.

<u>Annexe 7</u> : Article original publié dans le cadre de la thèse et intitulé « Real-time dosimetry for intra-cavity photodynamic therapy : application for pleural mesothelioma treatment »

L'éditeur a donné son autorisation pour inclure la version publiée de l'article dans ce travail de thèse.

Publications et communications

Publications

- **Revue d'articles** : *Intrapleural Photodynamic Therapy for Mesothelioma: What Place and Which Future?* Munck C, Mordon SR, Scherpereel A, Porte H, Dhalluin X, Betrouni N. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jun; 99(6):2237-45. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.077. Epub 2015 Apr 23.
- **Brevet Européen n°15305052.1 déposée à INSERM Transfert** le 19/01/2016 : *Système de dosimétrie peropératoire en temps réel basée sur l'imagerie et le repérage spatial électromagnétique pour la thérapie photodynamique intrapleurale* N. Betrouni, C. Munck, J.-C. Lesage, A. Scherpereel, S. Mordon
- **Article original** : *Illumination profile characterization of a light device for the dosimetry of intrapleural photodynamic therapy for mesothelioma* Munck C.,Mordon S., Betrouni N. Photodiagnosis Photodyn Ther 2016 Sep 1 23-26
- **Article original :***Real-time dosimetry for intra-cavity photodynamic therapy : application for pleural mesothelioma treatment* **,** Betrouni N., Munck C., Bensoltana W., Baert G., Dewalle-Vignon S., Sherpereel A., Mordon S.Photodiagnosis Photodyn Ther accepté le 21/02/2017

Communication orale et posters

- **Poster affiche/discussion** : *Towards a computer assisted system for dosimetry optimization of intrapleural photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma*; Surgetica, (Computer Assisted Medical Interventions), Chambéry, France, 3-4 Décembre 2014
- **Communication orale :** *Dosimetry optimization of intrapleural photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma* ;15thInternational Photodynamic Association (IPA) Congress, Rio de Janeiro, Brésil, 23-26 Mai 2015
- **Poster affiche-discussion** : *Intrapleural photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma : a new dosimetry approach* ; au congrès de l'European Respiratory Society, 3-7 Septembre 2016
- **Poster :** *Illumination profile characterization of a light applicator* ; au congrès Photodynamic and photodiagnosis Update, Nancy, France, 24-28 Octobre 2016

Nom: MUNCK **Prénom**: Camille

Titre de la Thèse :

Dosimétrie basée sur l'imagerie pour l'optimisation de la thérapie photodynamique pour le mésothéliome pleural malin

Thèse d'Université – Ecole Doctorale Biologie Santé de Lille – Décembre 2017

Dirigée par Monsieur le Professeur Serge MORDON et Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Résumé :

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer au pronostic sombre, en lien avec des traitements décevants. Quand la chirurgie fait partie d'un traitement multimodal, il est essentiel de l'associer avec un traitement adjuvant local pour tuer les cellules tumorales résiduelles. Récemment, la thérapie photodynamique (PDT)intrapleurale intra-opératoire, après exérèse tumorale chirurgicale, est apparue comme un traitement prometteur. Son succès repose sur l'illumination la plus complète et homogène de la cavité pleurale, contrôlée par une dosimétrie de lumière. Celle utilisée aujourd'hui en pratique clinique aux Etats-Unis repose sur la dosimétrie ponctuelle de sept capteurs intrathoraciques, mais ne permet pas d'avoir un reflet de la lumière délivrée sur l'ensemble des surfaces pleurales. Mon projet de recherche se décline sur un axe clinique et un axe expérimental : 1) mettre en place un essai de clinique de phase II au CHRU de Lille, associant la PDT intrapleurale au traitement multimodal du MPM, 2) développer une méthode de dosimétrie de lumière peropératoire innovante par la caractérisation du dispositif lumineux et l'utilisation de l'imagerie.

L'essai clinique a démarré en Février 2016, en utilisant la dosimétrie de référence avec les sept capteurs en suivant le protocole américain. Une baguette lumineuse innovante a été conçue au laboratoire, ainsi que le système de dosimétrie. Quatre patients ont bénéficié d'une pleurectomie/décortication suivie d'une PDT intrapleurale (avec le photosensibilisateur Photofrin®) et d'une chimiothérapie adjuvante, sans toxicité majeure. Concernant le projet expérimental, un profil d'illumination de la baguette lumineuse a été défini en combinant les mesures de puissance ponctuelles (Watt) et celles de pixel à partir d'une photographie digitale. Un coefficient d'atténuation effectif a été calculé : µeff = 0,705 cm-1. A l'aide d'un système de repérage spatial électromagnétique (TrackStar®), la position de la baguette lumineuse est connue à l'intérieur de la cavité pleurale en temps réel, et ses coordonnées spatiales sont projetées sur le TDM thoracique en 3D. Après avoir intégré le profil d'illumination de la baguette au système de repérage, un logiciel dédié permet la représentation spatiale sur imagerie de la dose cumulée de lumière délivrée. Ce travail a été réalisé et validé sur un fantôme de cavité thoracique intra opératoire, puis notre méthode de dosimétrie a été comparée à celle de référence.

Les perspectives sont de pouvoir tester la faisabilité cette nouvelle méthode de dosimétrie chez l'homme et de développer des dispositifs lumineux innovants pour une meilleure standardisation de la PDT pour le MPM.

Mots clés : mésothéliome pleural malin, thérapie photodynamique, dosimétrie, imagerie, repérage spatial

Composition du Jury :

Madame le Docteur Geneviève BOURG-HECKLY
Monsieur le Professeur Fabrice BARLESI
Madame le Professeur Françoise LE PIMPEC-BARTHES
Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL
Monsieur le Professeur Serge MORDON